UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 124

LE TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE DE L'ENFANT PAR LA STREPTOMYCINE

Travail du Service de Clinique médicale infantile
de la Faculté de Médecine de Bordeaux (Professeur FONTAN).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 juillet 1948

PAR

Marc-Roger BRUNEL

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.

Né à ALÈS (Gard), le 5 décembre 1922.

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président.*
DUPÉRIÉ, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
VERGER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 124

LE TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE DE L'ENFANT PAR LA STREPTOMYCINE

Travail du Service de Clinique médicale infantile
de la Faculté de Médecine de Bordeaux (Professeur FONTAN).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 juillet 1948

PAR

Marc-Roger BRUNEL

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.

Né à ALÈS (Gard), le 5 décembre 1922.

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président.*
DUPÉRIÉ, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
VERGER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique méd. et pharmaceutique	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie) ; GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique) ; — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N...
Physiologie	N...
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	TAYEAU.

	MM.
Obstétrique	N...
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	N...
Puériculture	PERY.
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N...
Botanique	GIRARD.

	MM.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N...
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education physique.

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux.

Qui a constamment dirigé l'élaboration de ce travail.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma grande admiration.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique médicale infantile,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Les deux années passées dans votre Service compteront parmi les plus fructueuses et les plus agréables de mes études médicales.

Je vous remercie de la bienveillance que vous m'avez toujours témoignée et du grand honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

LE TRAITEMENT
DE LA
MÉNINGITE TUBERCULEUSE
DE L'ENFANT
PAR LA STREPTOMYCINE

INTRODUCTION

Le Centre de streptomycine (section Enfants), créé à Bordeaux auprès du Service clinique médical infantile sous la direction de M. le Professeur Fontan, commença à fonctionner au début du mois de mai 1947. En une année, plus de 120 enfants atteints d'affections diverses, en majorité tuberculeuses, ont été traités. Grâce à l'obligeance de M. le Professeur Fontan et de M. le Professeur agrégé Verger, nous avons pu suivre de près l'action remarquable de ce nouvel antibiotique, particulièrement dans le domaine de la méningite tuberculeuse de l'enfant. La littérature médicale a déjà rapporté dans plusieurs publications les premiers résultats obtenus. Nous avons pensé cependant qu'il serait intéressant de faire connaître, à notre tour, ceux de l'expérience bordelaise. Nous avons attendu, pour cela, que s'écoule une année complète, croyant pouvoir ainsi apprécier ces résultats avec un recul suffisant. Nous nous apercevons malheureusement qu'ils sont toujours provisoires et qu'il faudra attendre deux ou trois ans encore avant de se faire, sur ce sujet, une opi-

nion exacte et précise et avant de proclamer, comme certains ont déjà osé le faire, la guérison durable de la méningite tuberculeuse. Néanmoins, à titre d'information et de comparaison avec les résultats déjà publiés ailleurs, nous espérons que ces lignes ne seront pas dépourvues d'intérêt.

Nous adopterons le plan suivant :

I. — Généralités sur la streptomycine.

II. — Résultats obtenus par la streptomycinothérapie dans la méningite bacillaire, à la lumière des travaux antérieurs ou actuels.

III. — Résultats obtenus au Centre de streptomycine de Bordeaux (section des Enfants).

— Observations.

— Commentaires.

IV. — Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LA STREPTOMYCINE

I. — *Historique.*

L'histoire de la streptomycine commence en Amérique dans l'Etat de New-Jersey, où elle fut isolée, en 1944, par A. Waksmann et Bugie et A. Schatz, des sécrétions d'un champignon l'*Actinomyces griseus*. Ces auteurs montrèrent que cette substance était capable d'inhiber *in vitro* des cultures de germes à Gram négatif et des cultures de B. K. Expérimentant à leur tour sur l'animal, Feldmann et Hinshaw observèrent que l'on peut arrêter l'évolution de la tuberculose chez des cobayes inoculés avec des doses massives de B. K. de souche humaine. Yumans et Mac Carter poursuivirent l'expérimentation sur la souris et aboutirent aux mêmes conclusions.

C'est alors qu'après ce stade expérimental, qui dura deux ans environ, le nouveau médicament fut essayé chez l'homme tout d'abord par Feldmann et Hinshaw à la Mayo-Clinic en 1946. Au mois de septembre de la même année commençaient les premiers essais en France, dans le Service de clinique des maladies infectieuses de l'hôpital Claude-Bernard à Paris (Prof. Mollaret), grâce à une dotation mensuelle primitive de 500 grammes, et qui atteignit 3 kilos au début de 1948. D'autres centres furent créés quelques mois après à Paris et en province (Lyon, Marseille, Bordeaux, Alger, etc.).

II. — *Présentation.*

La streptomycine actuellement utilisée se présente sous la forme d'une poudre jaune très pâle, presque blanche. L'unité, tout d'abord définie biologiquement comme pour la pénicil-

line, est actuellement pondérale. C'est le microgramme, et il correspond à l'unité primitive. D'où un microgramme = 1 unité; 1 gramme = 1 million d'unités. Cette notation pondérale semble prévaloir à l'heure actuelle, bien que certains préfèrent la notation biologique. Pour l'usage clinique courant, la streptomycine est livrée en petits flacons de 20 cm^3 contenant chacun 1 gramme de poudre du produit. Le solvant le plus habituel et le plus commode est le sérum physiologique, dont on remplit les flacons afin d'obtenir la solution standard la plus couramment employée, qui titre donc 5 centigrammes (50.000 U) au cm^3.

III. — *Conservation.*

Cette solution est très stable, beaucoup plus que la pénicilline, et peut être conservée sans altération à toutes températures qui n'excèdent pas 25°. Elle peut être chauffée à 60° pendant dix minutes sans altération, mais si on la maintient vingt minutes à 120° elle perd environ 60 % de son activité. Il est recommandé, en outre, de ne pas conserver la streptomycine en solution plus de quinze jours, faute de quoi son activité est également très diminuée. De même, il est important de noter que l'efficacité de la streptomycine se modifie beaucoup suivant le pH du milieu où elle agit. Le pH optimum se situe entre 8 et 9, et le médicament est inactivé pour un pH au-dessous de 6. Ce fait a été démontré par Carlisle dans une infection à colibacilles. Il en découle donc que l'on aura intérêt à utiliser un solvant légèrement alcalin.

IV. — *Mode d'administration.*

La voie intramusculaire. — C'est la méthode de choix. Elle n'est pratiquement pas douloureuse si elle est faite profondément et en plein muscle. La dose totale journalière choisie pour le malade est répartie en six injections, soit une injection toutes les quatre heures, la streptomycine, en effet, s'éliminant moins vite que la pénicilline. On peut injecter par jour, suivant l'âge, de 0 g. 60 à 3 grammes.

La voie sous-cutanée. — Elle ne donne pas une concentration sanguine suffisamment rapide. De plus, elle est assez douloureuse et doit être abandonnée.

La voie intraveineuse. — Elle n'est pas recommandée. Même avec beaucoup de précautions (solution très diluée, injection très lente), on a observé des accidents fâcheux, tels que des collapsus circulatoires consécutifs à son utilisation. Elle n'offre, en tout cas, pas d'avantages sur la voie intramusculaire, qui donne une concentration sanguine satisfaisante.

La voie buccale. — La streptomycine n'est pas détruite dans le transit digestif, mais elle est également très peu absorbée par la muqueuse intestinale et presque entièrement rejetée avec les fèces, ce qui la rend inutilisable pour l'organisme. Tout au plus, pourrait-on s'en servir pour modifier la flore intestinale.

Les voies locales. — Intrapleurales, intrapéritonéales, intraarticulaires, etc., peuvent être employées. On injecte alors de 0 g. 10 à 0 g. 50 par jour.

Les voies intrarachidiennes, sous-occipitales, ventriculaires. — Sont également utilisées. Cependant, ici, quelques précautions sont nécessaires. Il faut, comme toujours, avant d'injecter la quantité voulue, laisser s'écouler par le trocart de ponction une quantité de liquide céphalo-rachidien sensiblement équivalente pour éviter tout accident d'hypertension, surtout chez le nourrisson et l'enfant. Ensuite, dans la seringue qui contient la solution de streptomycine, on aspire une quantité double de liquide céphalo-rachidien de façon à réaliser une nouvelle solution, et c'est celle-ci que l'on pousse alors lentement. Cette voie est quasi indispensable pour certaines méningites à germes non influencés par la pénicilline (Pfeiffer, Friedlander, Coli). Pour la méningite tuberculeuse la question est discutable, et nous l'envisagerons avec plus de détails plus loin. Disons cependant qu'elle n'est pas d'une innocuité absolue et que les doses journa-

lières varient de 5 à 20 centigrammes en une ou deux injections.

V. — *Absorption et élimination.*

Passage dans le sang. — La concentration sanguine varie suivant les doses de la voie d'introduction.

Hirshfeld et Zinter donnent les chiffres suivants :

— Après injection intraveineuse de 0 g. 50 :

Concentration par centimètre cube de sérum :

de 46 microgrammes après 5 minutes;
de 88 microgrammes après 1 heure;
de 8 microgrammes après 3 heures.

— Après injection intramusculaire de 0 g. 50 :

Concentration par centimètre cube de sérum :

de 8 microgrammes après 5 minutes;
de 8 microgrammes après 2 heures;
de 14 microgrammes après 4 heures.

Martin, Sureau, Chabert (Institut Pasteur, Paris) donnent : après injection intramusculaire de 0 g. 25, concentration sanguine moyenne chez 20 malades de 25 microgrammes après 1 h. 30, pour tomber vers la quatrième heure à 3 microgrammes.

Passage dans le liquide céphalo-rachidien. — Dans les méninges normales, le passage est faible. Mais il peut s'élever très rapidement dans les méninges malades (Waksmann). La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est en moyenne de 7 à 8 microgrammes par centimètre cube avec un traitement intramusculaire de 1 gramme par jour et de 15 microgrammes avec 1 g. 50. Les injections intrarachidiennes associées aux injections intramusculaires permettent d'obtenir des concentrations supérieures (au moins triples) à celles obtenues par les intramusculaires seules (E. Bernard, Kreis, Mme Grundmann).

Diffusion. — Elle se fait de façon satisfaisante dans tous

les tissus et milieux de l'organisme, sauf dans le cœur, où elle est très faible, et dans le cerveau, où elle est nulle.

Elimination. — Elle se fait surtout par le rein. Les malades éliminent dans les vingt-quatre heures 60 à 80 % de la streptomycine injectée. Sa récupération est possible par l'urine.

VI. — *Toxicité.*

Contrairement à la pénicilline, la streptomycine n'est pas absolument dépourvue de toxicité. Les réactions et accidents observés sont difficiles à interpréter, car il faut faire la part des lésions dépendant de la streptomycine directement et des lésions dues à la maladie que l'on traite. Leur fréquence et leur gravité sont encore diversement appréciées.

Cette toxicité a d'abord été étudiée chez l'animal : la dose léthale pour la souris est de 1 g. 50 par kilo de poids, de 0 g. 70 par kilo chez le cobaye, de 0 g. 30 à 0 g. 70 par kilo chez le singe.

Chez l'homme, on a observé divers symptômes : douleurs au lieu d'injection, bouffées de chaleur, maux de tête, vomissements, arthralgies, fièvre, phénomènes éruptifs, qui apparaissent en général dans les huit premiers jours du traitement. Ces réactions semblent dues à des impuretés du type histaminique et s'observent beaucoup moins fréquemment depuis que la streptomycine utilisée est plus purifiée. Mais, à côté de ces incidents assez bénins, il existe d'autres complications plus graves, dont la plus importante et la plus redoutable paraît être l'atteinte du système cochléo-vestibulaire, se traduisant par des vertiges, bourdonnements d'oreilles, incoordination du type labyrinthique, surdité. Nous avons observé, chez nos malades, un cas de surdité totale et définitive, un cas d'hypoacousie légère, et très fréquemment des signes d'atteinte vestibulaire, qui, dans la règle, ont rétrocédé assez rapidement. Nous n'avons jamais observé, par contre, de complications hépatiques, rénales et sanguines, comme elles ont été signalées par les auteurs américains.

CHAPITRE II

RESULTATS OBTENUS PAR LA STREPTOMYCINOTHERAPIE DANS LA MENINGITE BACILLAIRE A LA LUMIERE DES TRAVAUX ANTERIEURS OU ACTUELS

Nous ne donnerons ici qu'un bref résumé des travaux publiés jusqu'à maintenant sur ce sujet. Ils sont, en effet, relativement peu nombreux. C'est que, dans un domaine aussi épineux que celui de la tuberculose, et surtout de la méningite tuberculeuse, il faut pouvoir juger des faits avec un recul suffisant. Même à cette condition, nous verrons combien il est difficile de tirer une signification précise des résultats obtenus, d'autant plus que, dans la plupart de ces publications, les données cliniques sont assez vagues.

I. — *En Amérique.*

En Amérique, tout d'abord, où en matière de streptomycine l'expérience est évidemment la plus ancienne, Feldmann et Hinshaw publièrent, les premiers, une statistique portant sur 100 malades atteints d'affections diverses, parmi lesquelles 10 méningites tuberculeuses.

Sur ces 10 malades, 6 moururent, 4 survécurent après un temps d'observation allant de 2 à 10 mois. Ces 4 survivants ont été traités à la fois par voie intramusculaire, à raison de 2 à 3 grammes par jour pendant 6 mois, et intrarachidienne, à raison de 100 à 200 milligrammes par jour pendant 2 à 6 semaines. L'évolution clinique habituelle de la maladie s'est trouvée nettement modifiée et l'amélioration clinique a été évidente : disparition de la fièvre, de la céphalée, de la raideur. Le B. K. a disparu de la culture et à l'inoculation.

Dans 2 cas, le liquide céphalo-rachidien est redevenu presque normal; dans les 2 autres cas, il est resté pathologique. Le traitement fut arrêté chez trois d'entre eux au bout de 6 mois : il y eut, chez l'un d'eux, une récidive au bout d'un mois, qui fut arrêtée par une reprise du traitement. Ce malade était encore en vie 3 mois après sa rechute. Toujours parmi les 4 survivants, 3 gardent des troubles neurologiques résiduels importants : l'un est aveugle, l'autre sourd, l'autre conserve des troubles cérébraux.

Les 6 malades décédés ont été traités seulement par voie intramusculaire. L'autopsie a montré que le tissu cérébral, le seul où la concentration en streptomycine était nulle, était le siège de lésions tuberculeuses actives qui seraient la cause de la mort.

En conclusion, les auteurs pensent que les injections intramusculaires doivent être poursuivies pendant un temps minimum de 6 mois, à raison de 2 à 3 grammes par jour, et qu'au début, pendant le stage aigu de la maladie, on doit y associer des injections intrarachidiennes à raison d'une par 24 ou 48 heures, aux doses de 0 g. 10 ou 0 g. 20 par injection. Cette méthode semble, d'après eux, devoir améliorer les résultats.

Feldmann et Hinshaw relatent par ailleurs 5 autres cas dont l'histoire est, à peu de chose près, semblable, et qui sont actuellement en état de « guérison apparente ».

Cooke, Dumphy et Blike ont publié 2 cas de « guérisons » de méningite tuberculeuse chez un enfant de 1 an et chez une autre de 13 mois, traités par voie intramusculaire et intrarachidienne; mais ces deux malades conservèrent des séquelles mentales et nerveuses.

Krafshik rapporte également l'observation d'un enfant de 15 mois, atteint de méningite tuberculeuse, traité pendant 57 jours par voie intramusculaire à raison de 500.000 U par jour pendant 17 jours, puis 400.000 U pendant 17 autres jours, puis en diminuant graduellement les doses, et par voie intrarachidienne à raison de 25.000 U deux fois par jour pendant 4 jours, et 50.000 U deux fois par jour pendant 17 jours;

5 mois après le début de la maladie l'enfant n'est plus fébrile, a un psychisme normal, ne présente aucune séquelle, aucun signe de rechute. Cependant, nous ne croyons pas qu'il faille prononcer le mot de guérison, comme le fait l'auteur, car le dernier examen du liquide céphalo-rachidien donnait encore 140 éléments à la cellule de Nageotte et une forte proportion d'albumine.

Appelbaum et Halkin, de New-York, ont traité par la streptomycine pendant 9 mois, par voies intramusculaire et intrarachidienne, une méningite tuberculeuse avec granulie associée chez un enfant de 9 ans. Notons ici que les doses de streptomycine intrarachidienne ont été particulièrement fortes, puisque cet enfant a reçu 200.000 U par jour pendant 27 jours. Il est actuellement en excellent état, avec un nettoyage complet de son cliché pulmonaire, sans aucune séquelle neurologique, mais avec une persistance d'une réaction cellulaire rachidienne, due, pour les auteurs, aux injections rachidiennes de streptomycine.

Mehas, Wayne, Truax, ont également traité pendant 8 mois une méningite tuberculeuse chez une femme adulte, porteuse de lésions pulmonaires bacillaires bilatérales et d'une pleurésie, par la streptomycine intrarachidienne et intramusculaire, avec d'excellents résultats. Le liquide céphalo-rachidien étant retombé à 6 éléments et à 0 g. 50 d'albumine, la malade se maintenant en excellent état général, mais gardant cependant une diminution très nette de l'acuité auditive du côté gauche.

Les auteurs insistent, à propos de ce cas, sur la nécessité d'un traitement précoce et celle des injections intrarachidiennes, conditions essentielles d'un résultat favorable.

Nous n'avons trouvé, à aucun moment, dans les publications américaines, de statistiques portant sur un plus grand nombre de cas.

II. — ***En Italie.***

Cocchi et Pasquinucci, de Florence, ont obtenu chez des enfants des résultats analogues, mais avec des doses beau-

coup moins importantes que celles préconisées par les auteurs américains. Ils associent, en outre, à la streptomycine les vitamines A et D. Les doses intramusculaires sont de 0 g. 30 à 0 g. 60 par jour, et intrarachidiennes de 25 à 75 milligrammes par jour pendant 8 jours. Sur 54 enfants ainsi traités, 11 seulement sont décédés; les autres sont apparemment guéris, sans séquelles.

III. — En Suisse.

Mordasini, de Davos, dans le *Journal suisse de médecine*, publie une statistique portant sur une trentaine de cas de malades divers, dont 3 méningites bacillaires : l'une, primo-infection tuberculeuse avec pleurésie et méningite, cliniquement guérie, après un traitement intramusculaire et intrarachidien de 1 mois seulement, guérison se maintenant depuis 5 mois. La seconde, primo-infection compliquée de méningite avec inoculation au cobaye, positive, traitée pendant 2 mois 1/2 par la même méthode, dont l'état s'améliora à tous points de vue, mais dont le liquide céphalo-rachidien reste encore pathologique. La troisième, enfin, très améliorée également par la streptomycine, est encore en observation depuis trop peu de temps pour qu'on puisse en tirer quelques conclusions.

Dans son rapport, Mordasini signale 3 autres cas apparemment guéris, et 2 cas de granulie associée à une méningite, dont l'une traitée par voie intramusculaire seule, mourut au bout de 5 mois, et l'autre, traitée par les deux voies, fut très améliorée. « Les injections intrarachidiennes, dit l'auteur, sont une condition *sine qua non* du succès. » Et il les associe aux intramusculaires aux doses moyennes journalières de 50 à 150 milligrammes (quelquefois en deux injections par jour) par voie lombaire ou sous-occipitale, jusqu'à une dose totale de 3 g. 20 en 4 et 10 semaines. Cependant, des accidents ont été observés qui montrent que cette voie n'est pas sans danger : dans un cas, en effet, le traitement dut être interrompu à cause d'une paralysie flasque

ascendante du type Landry, avec anesthésie jusqu'au rebord costal, et de l'apparition simultanée d'accès de mouvements, de flexions rythmiques de la tête et du tronc, probablement d'origine extra-pyramidale. Ces troubles disparurent plus ou moins rapidement. Dans un autre cas, le malade a présenté au cours du traitement, par deux fois, un coma profond, avec respiration de Cheynes-Stokes, accompagné d'un érythème fugace sur l'abdomen. Dans un troisième cas, enfin, un syndrome de Frouin fut constaté à la ponction lombaire avec 6 g. p. 1.000 d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien, alors qu'à la ponction sous-occipitale on ne trouva que 0 g. 20 à 0 g. 40 p. 1.000. « Mais, dit l'auteur, ces dangers ne doivent, en aucun cas, nous faire abandonner le traitement par voie intrarachidienne. »

IV. — En France.

La streptomycine, avons-nous dit, fit son apparition dès octobre 1946. Depuis cette date, quels ont été les résultats obtenus ?

Mollaret, au 1er janvier 1948, ne retient pour sa statistique que les 50 premiers malades traités. Au bout d'un temps d'observation d'environ une année, il ne subsiste plus que 7 malades sur 50. Pour un quart, décès dans les premiers jours du traitement. Pour les autres, tantôt décès après une survie plus ou moins longue, tantôt avec des séquelles lamentables (cachexie, gâtisme, paraplégie, hydrocéphalie), tantôt apparence clinique de guérison, apyrexie, reprise de l'état général et du poids, mais liquide céphalo-rachidien jamais absolument normal. Arrêt du traitement chez certains au bout de 6 mois, avec récidive pour les uns enrayée avec plus ou moins de succès par la reprise du traitement ; maintien d'un état satisfaisant pour les autres. Au total, au 1er janvier 1948, 7 survivants dont 1 seul sans rechute ni reprise du traitement, c'est-à-dire « deux pour cent d'espoir (et non de certitude) de guérison ».

Les modalités de traitement furent diverses. Un premier

groupe reçut la streptomycine par voies intramusculaire et intrarachidienne associées, un deuxième ne reçut que par voie intramusculaire. Les résultats ne furent pas sensiblement différents dans les deux séries. Ultérieurement, pour un troisième groupe, la durée du traitement fut poussée sans interruption pendant une année. On ne peut encore juger. Enfin, pour un quatrième groupe, il y eut recours à la neurochirurgie dans le cas d'hydrocéphalie ou d'hypertension intracrânienne. Les survies furent variables, et, ici encore, la question ne peut être jugée.

« Ni la dose, ni la durée, ni les voies d'introduction, ni les modalités de surveillance, ne m'apparaissent comme valablement codifiées », et l'auteur conclut : « Au total, tout se passe comme si la streptomycine avait permis de réaliser une maladie nouvelle, artificielle, dont l'analyse est en cours, devenue pour la première fois d'aiguë, chronique, mais dont un avenir de guérison m'apparaît encore à prouver. »

E. Bernard, Kreis, A. Lotte (Paris), sur 70 méningites tuberculeuses, enregistrent 58 décès et 20 survivants, dont le délai d'observation depuis le début du traitement se situe entre 8 et 9 mois. Parmi eux, 11 sont encore en traitement, dont 6 pour une rechute. 9 ont leur traitement arrêté avec une guérison apparente. Tous les malades ont été traités par voie générale (1 g. 50 par jour) et par voie intrarachidienne (de 0 g. 05 à 0 g. 30 par jour).

J. Catala, R. Bastin (Paris), sur 41 enfants : 24 décès. 12 sont encore en traitement, dont 2 pour une rechute. 5 ont vu leur traitement arrêté, mais 3 d'entre eux sont porteurs de séquelles graves (hémiplégie, cécité, troubles psychiques). 2 seulement sont dans un état satisfaisant 232 et 173 jours après l'arrêt de leur traitement. Sur 16 cas de méningite et miliaires associées, il y eut 4 survivants de 7 à 8 mois depuis le diagnostic. Tous les malades ont été traités surtout par voie intramusculaire aux doses de 400.000 à 1.000.000 d'unités par jour, suivant l'âge de l'enfant. Les injections intra-

rachidiennes, souvent mal supportées, n'ont pas paru aux auteurs devoir améliorer les résultats.

R. Debré, S. Thieffry, Brissaud (de Paris), 93 enfants atteints de méningite bacillaire observés, avec 50 décès et 43 survivants, dont 20 depuis plus de 7 mois. 19 sont dans un état satisfaisant (examen clinique négatif, liquide céphalo-rachidien presque normal), mais 7 d'entre eux sont sourds ou presque. Traitement arrêté chez 5 depuis plus de 2 mois, et plus de 3 mois chez 5 autres. Le traitement a été intramusculaire (100.000 unités par kilo de poids et par jour et jusqu'à 3 grammes seulement) et intrarachidien : 2 injections par jour de 25.000 à 50.000 unités pendant 4 à 6 jours, puis une seule injection par jour pendant 4 à 6 jours.

En France, d'autres rapports ont été publiés par les Centres qui ont été ouverts par la suite, à Paris et en province. Mais pour ceux-ci, le recul n'est pas encore suffisant pour pouvoir se faire une opinion. Disons cependant que, pour le moment, leurs résultats semblent à peu près identiques à ceux que nous venons de résumer.

En conclusion, nous voyons combien règne encore un peu partout l'incertitude quant à l'avenir de ces malades « dont l'état est satisfaisant », ou qui présentent « les aspects cliniques de la guérison », incertitude également quant à la posologie, aux modalités du traitement et à sa durée.

CHAPITRE III

RESULTATS OBTENUS AU CENTRE DE STREPTOMYCINE DE L'HOPITAL DES ENFANTS A BORDEAUX

Nous allons exposer, tout d'abord, les observations résumées de nos 40 premiers malades, les seuls que nous retenons pour notre statistique, reçus dans la période qui va du 1er mai 1947 au 1er janvier 1948, afin de pouvoir les présenter au 1er juin 1948, date où nous écrivons, avec un délai d'observation allant de 7 à 13 mois. De l'étude de ces 40 cas, nous essaierons de tirer les quelques conclusions, encore provisoires, répétons-le, que nous fourniront le commentaire et la discussion des différents points suivants :

— Modalités du traitement;
— Etude des échecs;
— Etude des cas à évolution favorable, actuellement survivants;
— La question de l'arrêt du traitement;
— Etude des rechutes, des accidents et des complications.

OBSERVATIONS

Méningites pures.

Observation I.

M... (Jean), 2 ans. Admis le 31 mai 1947. Enfant malade depuis un mois environ, jusque-là bien portant. Devient grognon, refuse sa nourriture, vomit et présente un état subfébrile. Amaigrissement très rapide et constipation si prolongée qu'elle fait penser à une crise d'occlusion. Cependant, une tendance à la somnolence et l'apparition de convulsions nécessitent une ponction lombaire qui rectifie le diagnostic, et le malade est adressé au Centre. A son entrée, l'enfant est dans le coma presque total, regard fixe et inexpressif, température oscillant entre 37° et 38°. On constate un syndrome méningé léger; motricité et réflexes sont normaux. L'examen du fond d'œil ne montre aucune lésion. Poumons : auscultation normale. Radio sensiblement normale. Cuti-réaction : + +. Une ponction lombaire montre : cellule de Nageotte, 122 éléments à prédominance de lymphocytes; albumine à 1 gramme; chlorure à 6 g. 80.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour.

Evolution ultérieure. — Tout à fait défavorable. Au début du mois de juin, le coma devient complet, la température et le pouls deviennent tout à fait irréguliers. La chute de poids est rapide. Le 6 juin, apparition au fond d'œil d'un œdème du disque optique droit qui augmente les jours suivants et devient bilatéral. Des contractures apparaissent et se généralisent. L'enfant prend une attitude de rigidité décérébrée. Le 26 juin, il quitte le service dans un état lamentable et meurt quinze jours après dans sa famille.

Evolution du syndrome biologique.

Dates	Cellule de Nageot (élém. au mm³)	Albumine (en g.)	Chlorures (en g.)
1er juin 1947 ..	122	1	6,80
7 juin 1947 ...	38	0,85	6,30
11 juin 1947 . .	53	0,70	6,50
17 juin 1947 ...	31	1,25	6,60
21 juin 1947 ...	106	1,50	6,65

OBSERVATION II.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur AUBERTIN.)

R... (Josette), 2 ans. Petite malade qui entre le 25 juin 1947, venant du sanatorium de Haut-Lévêque, où elle était en traitement pour primo-infection sévère. Bien que son état semble désespéré, coma profond, température à 39°, syndrome méningé intense, le traitement à la streptomycine est entrepris, mais l'enfant décède le surlendemain en hyperthermie à 40°5. Une P. L. avait montré : cellule de Nageotte, 290 éléments; albumine, 1 g. 50; chlorure, 6 g. 70.

Traitement. — Streptomycine : intramusculaire, 0 g. 80 par jour; intrarachidienne, 5 cg. deux fois par jour pendant 2 jours.

OBSERVATION III.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur AUBERTIN.)

F... (Christian), 6 mois. Admis le 30 juin 1947. Enfant malingre et chétif, faciès pâle, assez prostré, avec une température à 38°5 et des vomissements nombreux. Syndrome méningé très net (attitude en chien de fusil, Kernig, fontanelle tendue). L'examen du fond d'œil montre un léger œdème blafard des disques.

P. L. : Cellule de Nageotte, 57 éléments; B. K.; albumine, 1 g. 35; chlorures, 6 g. 60.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire seulement. Du 30 juin au 25 juillet 1947, à raison de 0 g. 30 par jour. Après une

amélioration passagère, l'enfant tombe dans le coma presque complet, entrecoupé de convulsions, et meurt le 25 juillet 1947.

Observation IV.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Aubertin.)

R... (Jeannine), 12 ans. Admise le 30 juin 1947. Avait eu le 3 juin un érythème noueux avec cuti + +. Au décours de cette maladie se constitue peu à peu un syndrome méningé, et une ponction lombaire pratiquée montra la présence de B. K. dans le liquide céphalo-rachidien. A son arrivée, elle est dans le coma complet. Cœur et respiration arythmiques. Température à 38°. Fond d'œil : œdème papillaire bilatéral. Radio pulmonaire : présence d'un chancre d'inoculation à la base droite avec une importante réaction hilaire du même côté. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 63 éléments; lymphocytes; albumine, 4 g. 95; chlorures, 5 g. 70.

L'enfant est mise à la streptomycine à raison de 1 g. 20 par jour, mais décède le 3 juillet en hyperthermie à 41°2.

Observation V.

P... (Rose-Marie), 3 ans. Admise le 10 juillet 1947. L'enfant fait une primo-infection fébrile 2 mois auparavant avec radioscopie ayant montré une grosse surcharge hilaire droite, pour laquelle on l'envoie faire un séjour à Arcachon. Quinze jours après sa rentrée, la température repart. Vomissements. Convulsions apparaissent. A noter que l'enfant se trouve chez elle en plein milieu bacillaire (grand-mère tuberculeuse évolutive). A son entrée, elle est presque comateuse, avec de nombreuses convulsions. Température en plateau à 40°. Syndrome méningé typique sans paralysie. Fond d'œil normal. Radio pulmonaire : ombre ganglionnaire sus-hilaire droite. Cuti + +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 520 éléments; albumine, 1 g. 45; chlorures, 6 g. 70.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire, 1 g. 20 par jour du 10 juillet au 26 août 1947.

Evolution : tout à fait mauvaise. Début août, une monoplégie

crurale gauche, d'abord spasmodique avec Babinski, ensuite flasque, s'installe. L'enfant est retirée par sa famille dans cet état, mais ne meurt qu'environ 1 mois après.

Evolution du syndrome biologique.

Dates	Cellules de Nageotte (élém./mm³)	Albumine (en g.)	Chlorures (en g.)
17 juillet 1947 ..	520	1,45	6,70
10 août 1947 ...	301	1,50	6,80
18 août 1947 ...	184	1,50	7,10
26 août 1947 ...	796	2	6,80

Observation VI.

C... (Hélène), 4 ans. Admise le 2 août 1947. En juin, état fébrile à 39° étiqueté « embarras intestinal avec constipation ». Tout rentre dans l'ordre, quand, fin juillet, l'enfant ne joue plus volontiers, s'endort facilement, s'alimente mal. Après les résultats d'une ponction lombaire pratiquée par le médecin traitant, elle est adressée au Centre dans un coma profond, avec un syndrome méningé complet, sans paralysie. Fond d'œil normal. Radio pulmonaire normale. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 384 éléments albumine, 1 g.; chlorures, 6 g. 10.

Traitement par la streptomycine intramusculaire du 2 août au 15 août 1947, à raison de 1 g. par jour.

Sortie le 15 août, toujours dans le coma le plus profond, avec des irrégularités thermiques considérables. Meurt dans sa famille dès son arrivée.

Observation VII.

C... (Pierre), 8 ans. Admis le 22 août 1947. Fin juin, primo-infection fébrile qui guérit bien. Reprise de la température vers le 15 juillet, avec vomissements et raideurs de la nuque. A son entrée, coma profond. Amaigrissement considérable, touchant à la cachexie. Température à 39°. Syndrome méningé très marqué, avec contractures musculaires généralisées, mais prédominant au niveau des doigts de la main, qui sont fléchis en crochet. Il existe,

en outre, un strabisme interne à gauche et un œdème de type inflammatoire au fond de l'œil. Radio pulmonaire normale. Cuti +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 580 éléments; albumine, 5 g.; chlorures, 6 g.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour du 22 août au 10 septembre 1947, sans aucune modification de l'état de l'enfant. Meurt dans sa famille en quelques jours.

Observation VIII.

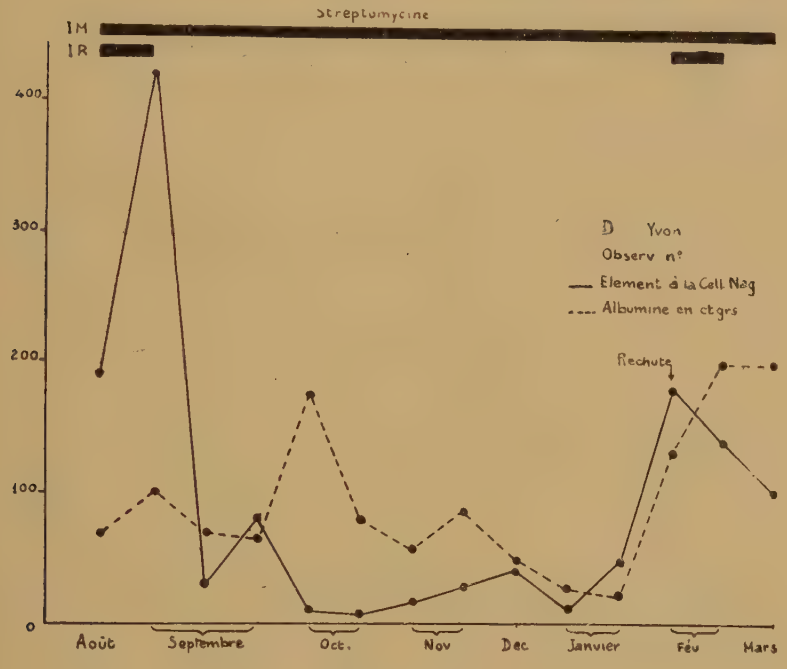
D... (Yvon), 10 ans. Admis le 28 août 1947. Cet enfant souffre depuis 18 jours de céphalées, vomissements et fièvre. Il est adressé au Service sur les résultats d'une ponction lombaire plaidant en faveur d'une méningite tuberculeuse. A son entrée, coma complet avec cachexie importante. Température à 39°. Syndrome méningé important avec hémiplégie gauche et aréflexie des membres inférieurs. Examen oculaire : exophtalmie bilatérale. Aréflexie pupillaire. Mydriase importante. Œdème papillaire surtout à gauche. Radio pulmonaire normale. Cuti + +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 153 éléments; albumine, 0,70; chlorures, 7 g.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour. Streptomycine intrarachidienne : 0 g. 10 deux fois par jour pendant 4 jours, puis 0 g. 10 une fois par jour pendant les 8 jours suivants, enfin 0 g. 10 tous les deux jours pendant 15 autres jours.

Evolution : L'état reste stationnaire pendant tout le mois de septembre. Un mieux se dessine au début du mois d'octobre. L'enfant semble sortir de sa torpeur et reconnaît ses parents. L'amélioration se poursuit pendant le mois de novembre. L'apyrexie est presque complète et l'enfant s'alimente bien. Nette diminution du syndrome méningé. Persistance d'hémiplégie, mais disparition presque complète de l'œdème papillaire. En décembre, le malade est dans un bon état général. Il a repris du poids, son psychisme est normal, il peut se lever et faire quelques pas. Régression très marquée de l'hémiplégie. Le fond d'œil est devenu normal. Cet état persiste jusqu'au début de février 1948.

Malheureusement, vers le 15, l'enfant a moins d'entrain, reste

couché, se plaint de la tête et vomit. La température remonte Parallèlement, le syndrome biologique s'aggrave (voir courbe correspondante). On recommence une série intrarachidienne de streptomycine de 0 g. 10 pendant 8 jours sans succès. Finalement, en mars, l'enfant sombre dans une torpeur profonde voisinante au coma. La streptomycine intramusculaire est portée à 2 grammes par jour, toujours sans succès. Il est emmené mourant par sa famille et décède en arrivant chez lui, le 17 mars 1948.



Observation IX.

B... (Yves), 4 ans. Admis le 23 août 1947. Cet enfant, dont la mère est bacillaire et porteuse d'un pneumothorax droit, est malade depuis 12 jours, pendant lesquels il a présenté un amaigrissement rapide et fébrile. Adressé au Service par le médecin traitant sur le résultat d'une ponction lombaire. A son entrée, il est dans une torpeur profonde. Température en plateau à 39°. Syndrome méningé très marqué, avec contracture du rachis, donnant une attitude d'opisthotonos. Pas de paralysie. Examen ocu-

laire : strabisme interne à droite. OEdème papillaire inflammatoire bilatéral. Radio pulmonaire : image de hilite droite, surmontée d'une ombre arrondie latéro-trachéale, vraisemblablement ganglionnaire. Cuti +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 638 éléments; albumine, 0,90; chlorure, 7,30.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. par jour du 23 août au 16 septembre 1947, et intrarachidienne : 0 g. 10 deux fois par jour pendant 4 jours, puis 0 g. 10 par jour pendant 8 jours.

Evolution défavorable. Torpeur et syndrome méningé ne cèdent pas. Seule la température s'abaisse progressivement et se maintient aux environs de 38°. L'enfant sort le 16 septembre dans cet état, où il reste ainsi pendant 2 mois environ. Il est réadmis dans le Service, où il fait de nouveau un séjour d'un mois et demi, avec streptomycinothérapie intramusculaire, qui n'a pas plus de succès que lors du premier séjour. Décès le 27 décembre 1947.

Observation X.

P... (Ginette), 5 ans. Admise le 30 août 1947 dans un assez bon état général. Psychisme normal. Très léger amaigrissement depuis 10 jours. Température à 39°. Syndrome méningé léger. Aucun trouble moteur. Fond d'œil : œdème papillaire gauche. Radio pulmonaire : accentuation marquée de la trame pulmonaire des deux côtés, avec, par endroits, quelques petites taches évoquant un aspect macronodulaire. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 103 éléments; albumine, 0,90; chlorures, 6 g. 20.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour du 30 août au 13 septembre 1947; intrarachidienne : 0 g. 10 deux fois par jour pendant 4 jours, puis une fois par jour pendant 4 autres jours.

Evolution : Malgré l'allure apparemment favorable du début, l'évolution est fâcheuse. Le 8 septembre, l'enfant entre dans le coma, le syndrome méningé s'accentue. L'œdème papillaire augmente et la malade sort, mourante, le 14 septembre. Décès peu après, chez elle.

Observation X.

C... (Fernand), 10 ans. Admis le 28 septembre 1947 après une maladie de trois semaines. L'enfant est dans une somnolence marquée. Température à 39°, très amaigri. Syndrome méningé très net, sans troubles moteurs, réflexes normaux, mais incontinence sphinctérienne totale. Examen oculaire : mydriase importante, aréflexie pupillaire, fond d'œil normal. Radio pulmonaire normale. Cuti +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 288 éléments; albumine, 2 g. 60; chlorures, 6 g. 05.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour du 29 septembre 1947 au 10 février 1948. intrarachidienne : 1 série de 15 jours à 0 g. 10 par jour.

Evolution d'abord satisfaisante.

En octobre, la somnolence s'estompe progressivement. La température tombe nettement au bout de 8 jours, pour rester aux environs de 37°. Le poids se maintient.

En novembre, l'apyrexie est complète. Le psychisme est normal; l'enfant s'alimente bien.

En décembre, l'état général reste bon. Mais on constate l'apparition d'un tremblement intentionnel des deux mains, sans asynergie ni dysmétrie, mais une légère adiadococinésie. Et un nystagmus dans le regard latéral des deux côtés.

En janvier, même état. Cependant, l'examen oculaire systématique montre cette fois un fort œdème bilatéral des disques optiques, avec hémorragie péripapillaire à gauche. On constate en même temps, lors d'une ponction lombaire de contrôle, une hypertension considérable du liquide céphalo-rachidien avec bruit de pot fêlé à la percussion du crâne. Une radiographie crânienne montre des empreintes digitiformes avec distension des sutures. On décide alors une trépano-ponction, qui révèle l'existence d'une hydrocéphalie interne. A partir de ce moment, l'enfant tombe dans une somnolence profonde, qui s'accentue très vite, et il sort du service le 10 février 1948 dans un état déplorable. Décès quelques jours après.

Evolution du syndrome biologique.

Dates	Cellule de Nageotte (élém./cm³)	Albumine (en g.)	Chlorures (en g.)
1er oct. 1947 ...	288	2,60	6,05
14 oct. 1947	121	1,50	6,85
31 oct. 1947	219	1,55	6,90
14 nov. 1947 ...	120	1,50	6.90
28 nov. 1947 ...	136	2,10	7,05
15 déc. 1947	108	1,10	7
3 janv. 1948 ...	81	0,70	7,40
8 janv. 1948 ...	43	0,60	7,40

Observation XII.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Aubertin.)

V... (Ginette), 16 ans. Admise le 18 octobre 1947 pour méningite tuberculeuse, avec B. K. dans le liquide céphalo-rachidien mis en évidence par le laboratoire. La malade est dans le coma à son entrée et très amaigrie, sans troubles moteurs; léger œdème papillaire bilatéral. Ponction lombaire : cellule de Nageotte : 600 éléments; albumine, 1 g.; chlorures, 6,90.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour; intrarachidienne : plusieurs séries de 8 jours à 0 g. 10 par jour.

Aucune amélioration, mais la malade a survécu plus de 3 mois et fut finalement retirée par la famille le 27 janvier 1948. Décès quelques jours après.

Observation XIII.

R... (Yves), 13 ans. Admis le 30 octobre 1947 dans un état désespéré, coma profond, œil fixe et lointain, cachexie considérable, la maladie ayant débuté quinze jours auparavant, brusquement, par une poussée fébrile à 39°, vomissements, bradycardie, acétonurie. A l'examen : raideur méningée très importante. Contractures très marquées au niveau des muscles des membres, sans paralysie cependant. Réflexes très diminués à tous les niveaux. Examen oculaire : mydriase importante, aréflexie totale à la lumière. Fond d'œil : œdème papillaire considérable et bilatéral.

Radio pulmonaire : normale. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 265 éléments; B. K. + ; albumine, 0,70; chlorures à 6,20.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour du 30 octobre 1947 au 10 février 1948; intrarachidienne : une série à 0 g. 10 par jour pendant 15 jours.

Evolution : Absolument aucune amélioration. Le coma est persistant. Une hémiplégie spasmodique s'installe à droite. L'œdème papillaire reste toujours aussi important. Craignant la constitution d'une hydrocéphalie interne, on décide une trépano-ponction, qui montre une hypertension ventriculaire très importante, surtout à droite, où on retire une grande quantité de liquide. Le 1er janvier, toujours même état. L'examen du fond d'œil montre cette fois une atrophie optique à gauche, tandis que la papille droite est toujours noyée dans un énorme œdème. L'enfant est emmené par ses parents le 10 février. Décès peu après.

Evolution du syndrome biologique.

Dates	Cellule de Nageotte (élém./cm³)	Albumine (en g.)	Chlorures (en g.)
1er nov. 1947 ...	265	0,70	6,20
17 nov. 1947 ...	18	0,70	6,40
14 déc. 1947	15	0,80	6,90
14 janv. 1948 ...	10	0,50	6,85

Observation XIV.

M... (Josette), 3 ans. Admise le 27 novembre 1947. Méningite tuberculeuse apparue au décours d'une primo-infection accompagnée de cortico-pleurite et datant de 1 mois. A son entrée, l'enfant est dans le coma complet avec convulsions. Pas de troubles moteurs, réflexes vifs, avec Babinski. Cuti + +. Radio pulmonaire : grosse adénopathie sus-hilaire droite, avec opacité en bandes latéro-trachéales. Fond d'œil : œdème papillaire important bilatéral. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 81 éléments; albumine, 0,95; chlorures, 6,45. Ensemencement sur milieu de Loevenstein : culture pure de B. K.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour; intrarachidienne : 0 g. 05 par jour pendant 15 jours.

Evolution fatale. L'enfant a présenté un état de déshydratation importante et rapide et mourut en hyperthermie (42°), avec de gros troubles respiratoires, le 5 janvier 1948.

Observation XV.

D... (Françoise), 5 ans 1/2. Admise dans le Service le 26 novembre 1947. Cette enfant, malade depuis le mois d'août (poussées fébriles passagères, avec asthénie, céphalées, anorexie), arrive dans un coma profond, avec une température à 38°, un syndrome méningé très important, avec contractures musculaires des membres supérieur et inférieur droit, sans paralysie cependant. Un cœur rapide et arythmique. Fond d'œil : gros œdème papillaire inflammatoire bilatéral. Radio pulmonaire : images de hilite bilatérale. Cuti + +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 52 éléments; albumine, 0,90; chlorures, 6,45. Malgré la streptomycine administrée sur-le-champ, une paralysie faciale apparaît, ainsi que des troubles respiratoires, de gros troubles thermiques, et l'enfant meurt au milieu de phénomènes convulsifs, en hyperthermie à 42°, 4 jours après son admission.

Observation XVI.

E... (Jean), 3 ans. L'enfant est malade depuis quelques jours seulement et entre dans le service le 31 décembre 1947, dans le coma complet et dans un état de cachexie avancée. Température, 38°. Vomissements en fusée, fréquents; attitude en chien de fusil; raideur méningée accusée; hypertonie musculaire généralisée. Pas de paralysie. Fond d'œil : œdème papillaire bilatéral. Radio pulmonaire : forte adénopathie hilaire droite. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 84 éléments; albumine, 2,10; chlorures, 6,70.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. par jour du 1er janvier au 14 février 1948; intrarachidienne : 0 g. 10 par jour pendant 8 jours. Aucun résultat. Décès le 14 février 1948.

Observation XVII.

L... (Danielle), 13 ans. Admise le 1er janvier 1948. Malade depuis 6 semaines environ; fatigue, amaigrissement, sueurs nocturnes, changement de caractère, tendance à la somnolence; entre brutalement dans le coma le matin même de son entrée à l'hôpital. Aphasie, parésie faciale, hémiparésie droite. Malgré la streptomycine, décès le surlendemain matin.

Observation XVIII.

D... (Georgette), 14 ans. Admise le 3 mai 1947 avec le diagnostic de typho-bacillose. C'est une enfant pâle et amaigrie, avec une température oscillant depuis plusieurs jours entre 39° et 40°. Cuti +. On dénote quelques râles aux bases pulmonaires.

On met alors en œuvre un traitement fortifiant et on prescrit la suralimentation. Ce n'est que le surlendemain soir que l'on constate l'apparition d'un léger syndrome méningé, sans troubles moteurs, avec des réflexes normaux et un fond d'œil normal. Une ponction lombaire montre : 127 éléments à la cellule de Nageotte; albumine, 0,60; chlorures, 6,90. Radio pulmonaire normale.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour pendant 2 mois; ensuite 1 g. pendant 3 mois. Ensuite 0 g. 80.

Evolution : L'état reste d'abord stationnaire, puis en juillet l'amélioration se dessine; la température baisse; le syndrome méningé s'atténue.

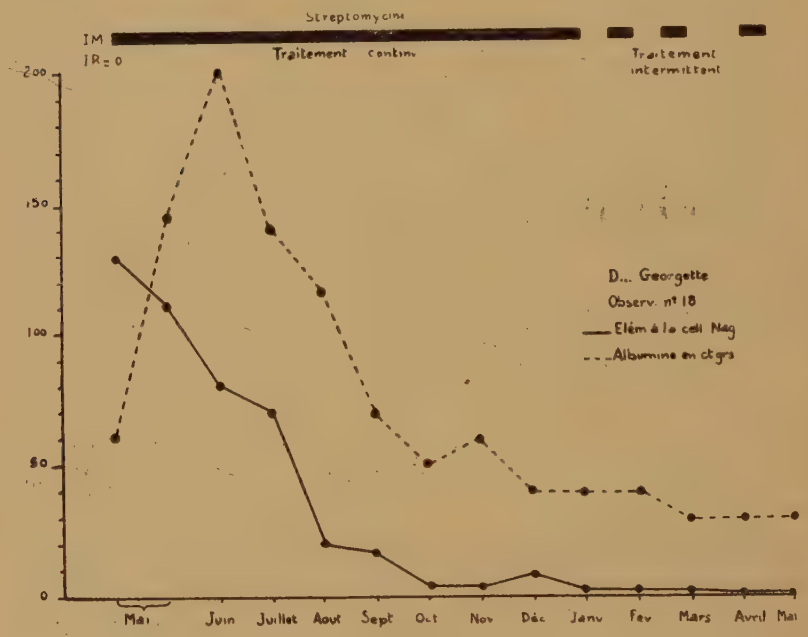
En août, l'enfant commence à se lever. La démarche est ébrieuse, hésitante. Romberg négatif. L'épreuve de la marche en étoile montre une déviation marquée à gauche. On fait faire alors un examen O.-R.-L., qui dénote une légère surdité de perception bilatérale, ainsi qu'une hypoexcitabilité très marquée des deux vestibules.

Pendant les mois de septembre et octobre, l'amélioration se poursuit. En novembre, l'état général est excellent, l'apyrexie complète. L'enfant a pris 6 kg. 500 depuis le début. La démarche est maintenant presque normale; le syndrome méningé nul. L'exa-

men oculaire ne montre rien d'anormal. Les troubles cochléo-vestibulaires ont rétrocédé complètement.

En décembre, l'enfant est cliniquement guérie et se maintient depuis en excellent état, avec un liquide céphalo-rachidien presque normal (voir courbe correspondante).

Traitement arrêté une première fois le 8 janvier 1948 pour 15 jours. Reprise le 22 janvier à 0 g. 60 de streptomycine par jour. Deuxième arrêt le 4 février, de 3 semaines. Reprise à 0 g. 60 le 25 février. Troisième arrêt le 11 mars pour 1 mois, que l'enfant va passer chez elle. Reprise le 11 avril pour 15 jours, et le 3 mai le traitement est arrêté pour 2 mois.



Observation XIX.

L... (Marie-Paule), 6 ans. Admise le 9 juin 1947. Torpeur voisinant au coma. Vomissements nombreux. Température, 39°. Syndrome méningé très marqué, sans troubles moteurs. Fonds d'œil normal. Radio pulmonaire normale. Cuti + +. Liquide céphalo-rachidien : cellule de Nageotte, 360 éléments; albumine, 3,20;

chlorures, 6,70. Absence de B. K., mais inoculation au cobaye positive.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour pendant 2 mois, puis 1 g. par jour pendant 3 mois; ensuite 0 g. 80 pendant 4 mois.

Dans les jours qui suivent, l'amélioration est rapide; l'enfant sort de sa torpeur. La température s'abaisse graduellement. Une éruption érythémateuse rubéoliforme apparaît au bout de 8 jours de traitement et disparaît en 2 jours.

Dès mi-juillet, l'enfant commence à se lever et présente une démarche hésitante, avec élargissement du polygone de sustentation. Romberg positif.

Août : L'amélioration se poursuit, et, en septembre, l'enfant présente un état général excellent. Elle est gaie et joue avec ses camarades. Apyrexie presque complète. Gain de poids de 2 kilos. Démarche presque normale. Syndrome méningé nul. Romberg négatif. Examens oculaire et O.-R.-L. négatifs (en particulier, excitabilité vestibulaire normale).

Cette guérison clinique apparente se maintient durant les mois qui suivent, pendant que, graduellement, s'améliore le syndrome biologique.

Le traitement est arrêté une première fois pour 15 jours le 7 janvier 1948, et repris le 22 à 0 g. 60 par jour. Le 10 mars, nouvel arrêt pour 3 semaines. Le 20 mars, reprise jusqu'au 6 avril, où on arrête pour un mois, que l'enfant va passer chez elle. Ensuite, reprise le 7 mai jusqu'au 23. Le quatrième arrêt sera de 2 mois. Actuellement, l'enfant se maintient en excellent état général avec tous les aspects cliniques de la guérison (liquide céphalo-rachidien au-dessous de 10 éléments; albumine au-dessous de 0,40).

Evolution du syndrome biologique.

Dates	Cellules de Nageotte (élém./mm³)	Albumine (en g.)	Chlorures (en g.)
9 juin 1947	360	3,20	6,70
21 juin 1947	464	1,80	6,50
2 juill. 1947 ...	840	4,20	6,90
16 juill. 1947 ...	395	2,10	7,10
4 août 1947 ...	incomptable	1	7,40
13 sept. 1947 ...	101	0,60	7
23 sept. 1947 ...	90	0,60	7
27 oct. 1947	45	0,40	7,40
13 nov. 1947 ...	10	0,40	7,50
1er déc. 1947 ..	38	0,40	7,65
7 janv. 1948 ...	5	0,25	7,50
2 févr. 1948 ...	7	0,40	7,50
1er mars 1948 ..	16	0,30	7,50
1er avr. 1948 ...	7	0,25	7,50
7 mai 1948	10	0,30	7

Observation XX.

B... (Martine), 6 ans. Admise le 14 juin 1947. L'enfant est dans une torpeur profonde depuis 5 jours; nombreux vomissements. Température à 39°. Syndrome méningé typique, sans troubles moteurs, mais aréflexie totale des membres inférieurs. Examen oculaire : paralysie de la musculature externe droite. Aréflexie pupillaire à la lumière. Fond d'œil : œdème papillaire gauche. Radio pulmonaire : grosse adénopathie sus-hilaire droite. Cuti +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 134 éléments; albumine, 0,80; chlorures, 6,20. Inoculation au cobaye positive.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 2 mois. Ensuite 1 gramme.

Vers le 1er juillet, l'enfant est sortie de sa torpeur et s'alimente quelque peu. Persistance du syndrome méningé. Une éruption érythémateuse de type sérique est apparue à la face, au tronc et sur la face palmaire des mains; elle disparaît en 3 jours. Le 10 août, l'amélioration est considérable; l'enfant est gaie et souriante, s'alimente bien, a repris 0 kg. 500. Le syndrome méningé est très fruste. Cependant, on note au cours d'une ponction lom-

baire de contrôle un syndrome de Frouin avec 28 grammes d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien.

Septembre : L'enfant se lève et marche. La démarche est un peu déséquilibrée, sans signes de Romberg. Température aux environs de 37°. Syndrome méningé complètement disparu, mais les réflexes du membre inférieur restent faibles. A l'examen oculaire, le strabisme initial a beaucoup diminué, ainsi que l'œdème papillaire noté au fond d'œil.

Octobre : Depuis la ponction lombaire du 1er octobre, l'enfant semble souffrir de la jambe droite et la traîne en marchant. Peu à peu se constitue une monoplégie crurale droite, avec douleurs en ceinture dans la région lombaire, sans troubles sphinctériens.

Novembre : Rétrocession légère de la monoplégie.

Décembre : Etat général excellent. Apyrexie complète. L'enfant, alitée depuis le 1er octobre, recommence à se lever, la monoplégie ayant presque complètement régressé. Une ponction lombaire, pratiquée avec beaucoup de prudence, montre 10 éléments à la cellule de Nageotte; 0,15 d'albumine; 7,35 de chlorures.

Janvier 1948 : L'enfant quitte le Service pour être suivie par le Centre de streptomycine de Toulouse, d'où elle est originaire. Aux dernières nouvelles, nous avons appris qu'elle était en excellent état. Le traitement a été arrêté progressivement, par périodes. Les ponctions lombaires de contrôle se montrent toujours très satisfaisantes (liquide céphalo-rachidien très voisin de la normale).

Observation XXI.

D... (Claude), 12 ans. Admis le 19 juin 1947. Primo-infection 6 mois auparavant, avec radio pulmonaire montrant par endroits de fines granulations évoquant une image de granulie. Ce premier épisode guérit complètement et le cliché se nettoie parfaitement. Mais, depuis quelques jours, l'enfant se plaint de céphalées et vomit de temps en temps. A son entrée, sa température est à 40°; son psychisme normal; mais il existe un syndrome méningé très net, sans troubles moteurs, avec réflexes vifs et un léger œdème bilatéral au fond d'œil. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien.

La radio est quasi normale. Cuti + +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 260 éléments; albumine, 1, 50; chlorures, 6,95.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 pendant 2 mois; ensuite 1 gramme, puis 0 g. 80.

Evolution tout à fait favorable. Très rapidement les vomissements cessent et le poids, d'abord stationnaire, remonte. Dès le début août, l'enfant se lève; démarche un peu ataxique, avec Romberg positif. Fond d'œil normal.

L'amélioration se poursuit durant les mois qui suivent, et, en janvier 1948, l'enfant est cliniquement guéri, avec cependant une légère hypoexcitabilité vestibulaire résiduelle.

Traitement. — Premier arrêt 8 janvier 1948 : 15 jours. Reprise le 22 à 0,60 par jour. Deuxième arrêt 1er mars : 3 semaines. Reprise le 20 mars. Troisième arrêt d'un mois le 3 avril. L'enfant rentre dans sa famille. Reprise le 3 mai. Quatrième arrêt le 20 mai, pour 2 mois.

Actuellement, l'enfant est dans un excellent état. Dernier examen de liquide céphalo-rachidien : cellule de Nageotte, 9 éléments; albumine, 0,25; chlorures, 7,50 (4 mai 1948).

Observation XXII.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Aubertin.)

Ch... (Jeanine), 15 ans. Admise le 1er juillet 1947. Assez bon état général, mais somnolente et subdélirante. Température à 40°. Présence d'un syndrome méningé, sans troubles moteurs, mais avec abolition des réflexes. Fond d'œil normal. Radio pulmonaire normale. Cuti +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 500 éléments; albumine, 4 g.; chlorures, 7,40.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour pendant 2 mois, ensuite 1 g., puis 0 g. 80. Deux séries d'injections intrarachidiennes de 5 cg. par jour pendant 8 jours (une en juillet, une en septembre).

Evolution favorable et guérison clinique apparente en janvier 1948. Le traitement n'est arrêté, toutefois, que le 1er avril 1948 pour 15 jours. Reprise le 15. Deuxième arrêt le 1er mai pour un mois.

Depuis, l'état de l'enfant se maintient excellent. Liquide céphalo-rachidien presque normal (6 éléments; albumine, 0,25).

Observation XXIII.

G... (Jean), 9 ans. Admis le 20 juillet 1947. Traité pour tumeur blanche au genou droit en décembre 1946. L'enfant vit avec son père, bacillaire. A son entrée, très mauvais état général : cachexie, torpeur, vomissements nombreux. Température, 38°. Syndrome méningé, sans paralysie. Réflexes faibles. Examen oculaire : strabisme droit (existant antérieurement à la maladie actuelle). Œdème papillaire à gauche. Radio pulmonaire normale. Cuti +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 320 éléments; albumine, 1,15; chlorures, 6,70.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 pendant 5 mois, puis 1 g. par jour.

Evolution tout d'abord favorable. L'enfant, apyrétique, se lève et marche en novembre; on s'aperçoit, début décembre, que l'acuité auditive est considérablement diminuée, et on arrête alors le traitement pendant 2 mois, jusqu'au 2 février 1948. Dès lors, rechute clinique et biologique. Le traitement est repris à 1 g. 20 par jour. Mais l'enfant devient complètement sourd. Depuis le 2 février, l'état clinique reste stationnaire; le liquide céphalo-rachidien franchement pathologique (54 éléments; albumine, 2,40). Le traitement est toujours en cours.

Observation XXIV.

L... (Rolande), 9 ans. Admise le 26 juillet 1947. Maladie ayant débuté il y a 8 jours, brusquement, par une courte période d'aphasie transitoire. Puis apparition de convulsions et d'une température à 39°. L'enfant avait été traitée quelques mois auparavant pour ostéite bacillaire de l'astragale. A son entrée, bon état général, psychisme normal, pas d'amaigrissement ni de vomissements, mais température à 40°. Quelques convulsions nocturnes, cédant par le gardénal. Léger syndrome méningé. Réflexes un peu vifs; il ne reste aucune trace de l'aphasie primitive. Fond d'œil

normal. Radio pulmonaire normale. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 240 éléments; albumine, 0,70; chlorures, 7,80.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour pendant 2 mois, ensuite 1 g., puis 0 g. 80.

Evolution : Amélioration très rapide. Après de grandes oscillations thermiques, la température s'abaisse progressivement à la normale. L'enfant se lève début septembre. Dès novembre, guérison clinique apparente, reprise de poids de plus de 2 kilos. L'amélioration du liquide céphalo-rachidien est presque parallèle.

Traitement arrêté le 7 janvier 1948 pour 15 jours. Reprise le 22. Deuxième arrêt de 3 semaines le 14 février. Reprise le 8 mars. Troisième arrêt d'un mois le 23 mars. L'enfant rentre chez elle. Reprise de 15 jours le 23 avril. Quatrième arrêt de 2 mois le 3 mai. L'enfant se maintient en parfait état depuis (liquide céphalo-rachidien au-dessous de 10 éléments; albumine au-dessous de 0,40).

Observation XXV.

B... (Jean-Michel), 7 ans. Admis le 7 août 1947. Primo-infection en 1945, qui guérit bien. Mais depuis 15 jours, fatigue, amaigrissement, température. A son arrivée, l'enfant, un peu somnolent, se plaint de céphalées et vomit beaucoup. Syndrome méningé sans troubles moteurs. Examen oculaire : œdème papillaire à droite. Tout est normal du côté pulmonaire. Cuti + +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 163 éléments; albumine, 0,60; chlorures, 6,8.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 7 mois. Ensuite 1 g., puis 0 g. 80.

Evolution : Les signes fonctionnels se sont rapidement dissipés, mais la température est longtemps persistante. En décembre seulement, l'enfant est complètement apyrétique, peut se lever et faire quelques pas. Démarche déséquilibrée avec Romberg positif. Fond d'œil normal. Dès fin janvier, guérison clinique, sans aucune séquelle du côté vestibulaire, avec reprise de poids de plus de 2 kilos depuis le début.

Premier arrêt du traitement le 5 avril pour 15 jours. Deuxième

arrêt le 3 mai pour un mois. L'enfant est rendu à sa famille; il doit revenir dans le service le 3 juin, pour une reprise de traitement de 15 jours (dernier examen de liquide céphalo-rachidien : 4 éléments; albumine, 0,20).

Observation XXVI.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Aubertin.)

B... (Michel), 15 mois. Admis le 15 août 1947. Méningite bacillaire, sans troubles moteurs ni lésion du fond d'œil. Enfant très somnolent, mais non comateux.

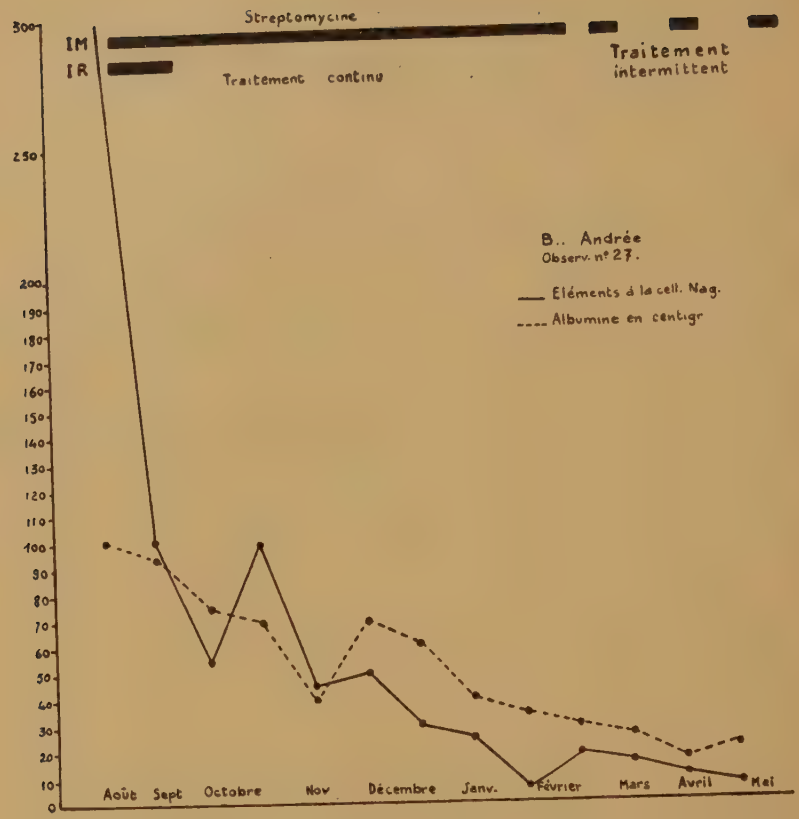
Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 0 g. 80 par jour pendant 3 mois; 0 g. 60 pendant 4 mois; intrarachidienne : 0,05 par jour pendant les 8 premiers jours. Deux nouvelles séries de 8 jours à 0,10 par jour en septembre et en octobre.

Evolution favorable. Guérison clinique depuis le 1er mars 1948. Le traitement n'a pas été repris. Enfant actuellement en bon état avec liquide céphalo-rachidien voisin de la normale.

Observation XXVII.

B... (Andrée), 12 ans. Admise le 26 août 1947. Enfant maigre et frêle, vivant avec son père, bacillaire évolutif. Adressée au Centre pour méningite tuberculeuse. Somnolente, sans troubles moteurs. Léger œdème papillaire gauche; pas de lésions pulmonaires à la radiographie. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 302 éléments; albumine, 1 g.; chlorures, 6,80.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 1 mois, puis 1 g. pendant 2 mois, ensuite 0 g. 80; intrarachidienne : 0 g. 10 deux fois par jour pendant les 4 premiers jours, puis 0,10 une seule fois par jour pendant les 4 jours suivants.



Traitement arrêté le 14 février 1948, suivant la méthode précédemment décrite. Actuellement, l'arrêt est de 2 mois; l'enfant est en excellent état, cliniquement guérie, avec liquide céphalo-rachidien presque normal (voir courbe).

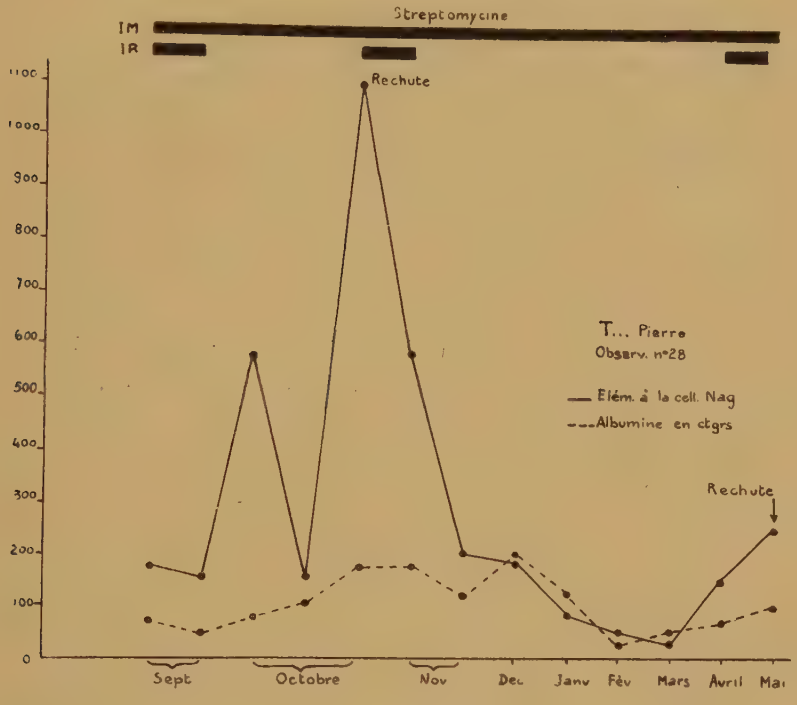
Observation XXVIII.

T... (Pierre), 12 ans. Admis le 16 septembre 1937. Méningite bacillaire contractée au décours d'une pleurésie datant d'un mois environ. Psychisme normal. Pas de troubles moteurs. Fond d'œil légèrement hyperhémié. Radio pulmonaire normale. Cuti +.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 3 mois, ensuite 1 g. par jour; intrarachidienne : séries à 0,10 par jour pendant les 15 premiers jours.

Evolution favorable. Cependant, fin octobre, rechute en plein traitement clinique (somnolence, céphalées, poussées fébriles) et biologique (voir courbe). On refait alors une série intrarachidienne de 8 jours à 0,10 par jour. Nouvelle amélioration. Mais le 5 avril 1948, nouvelle rechute. On recommence alors une nouvelle série intrarachidienne à 0,10, mais on ne peut la poursuivre plus de 3 jours, l'enfant ne pouvant les supporter (céphalées intenses, recrudescence des vomissements).

Actuellement, état stationnaire avec cependant une légère amélioration clinique, mais non biologique (voir courbe).



Observation XXIX.

D... (Monique), 9 ans. Admise le 1er octobre 1947 pour méningite tuberculeuse. Somnolence sans troubles moteurs. Strabisme interne gauche. Œdème papillaire bilatéral au fond d'œil. Cuti ++.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 2 mois, ensuite 1 g.; intrarachidienne : 0 g. 10 par jour pendant les 15 premiers jours. Deuxième série de 8 jours à 0,10 par jour fin octobre.

Evolution : Amélioration clinique très lente à se faire sentir. Œdème papillaire longtemps persistant. Actuellement l'enfant est en bon état, sans aucune séquelle (strabisme ayant presque complètement rétrocédé). Cependant, le liquide céphalo-rachidien reste encore pathologique (25 éléments; albumine, 0,40). Le traitement est en cours.

Observation XXX.

V... (Michel), 5 ans. Admis le 7 octobre 1947 pour méningite bacillaire. Bon état général, mais légère prostration. Cuti +. Œdème papillaire gauche. Radio pulmonaire : ombre arrondie latéro-trachéale, vraisemblablement ganglionnaire.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 2 mois, ensuite 1 g.; intrarachidienne : une série de 15 jours à 0,10 par jour.

Evolution très bonne. Actuellement, l'enfant est en excellent état général, mais souvent de petits crochets thermiques à 38°. Pas de séquelles. Le traitement est arrêté pour 15 jours le 5 avril 1948, et pour 1 mois le 3 mai. Liquide céphalo-rachidien très voisin de la normale (8 éléments; albumine, 0, 30).

Observation XXXI.

B... (Nicole), 4 ans. Admise le 24 octobre 1947. Méningite tuberculeuse; légèrement somnolente, sans lésion du fond d'œil. Cuti +. Radio pulmonaire : image de primo-infection récente.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour depuis le 27 octobre 1947, actuellement en cours à la dose de 1 g.; intrarachidienne : série de 15 jours à 0,10 par jour.

Evolution : Amélioration franche à partir de décembre 1947 seulement. Mais, au début de mars 1948, rechute clinique et biologique en plein traitement. On reprend une série de 8 jours intrarachidienne, d'ailleurs mal supportée. Depuis, l'état est stationnaire, avec liquide céphalo-rachidien toujours pathologique.

Observation XXXII.

G... (Maryse), 9 ans. Admise le 10 octobre 1947. Méningite tuberculeuse au décours de sa primo-infection, contractée il y a un mois (la cuti était négative deux mois avant l'admission). Enfant très lucide, mais pâle et adynamique, avec un gros œdème papillaire de type inflammatoire à gauche. Radio pulmonaire : image de tramite très accentuée. Cuti +.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire 1 g. 50 par jour depuis le 27 octobre 1947, actuellement en cours à la dose de 1 g.; intrarachidienne : série de 15 jours à 0,10 par jour.

Evolution : Amélioration clinique, d'abord très rapide, mais une rechute se produit début janvier 1948, nécessitant une série de 8 jours de streptomycine intrarachidienne à 0 g. 10 sans gros succès. On essaie une nouvelle série en avril, mais celle-ci est très mal supportée et n'amène pas d'amélioration : l'enfant vomit toujours, est anorexique, maigrit, reste fébrile.

Le liquide céphalo-rachidien est encore franchement pathologique (45 éléments; albumine, 2 g.).

Observation XXXIII.

D... (Jeanine), 9 ans. Admise le 13 novembre 1947. Méningite tuberculeuse. Presque dans le coma, très amaigrie, avec un léger œdème papillaire du fond d'œil, sans aucun trouble moteur. Radio pulmonaire : opacité homogène latéro-trachéale droite avec scissurite du même côté. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 188 éléments: albumine, 0,60; chlorures, 6,80.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 2 mois, ensuite 1 g.; intrarachidienne : série de 15 jours à 0,10 par jour.

Evolution : Amélioration progressive et lente, mais sans aucune rechute. Traitement toujours en cours, car si l'état clinique est satisfaisant, le liquide céphalo-rachidien reste encore pathologique (25 éléments; albumine, 0,50).

Observation XXXIV.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Aubertin.)

L... (Liliane), 5 ans. Admise le 1er septembre 1947. Père bacillaire découvert il y a 2 mois seulement et vivant en contact avec l'enfant. Adressée pour méningite tuberculeuse, sans troubles moteurs, mais avec un léger œdème au fond d'œil. Enfant très somnolente. Radio pulmonaire montrant une importante adénopathie hilaire gauche. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 120 éléments; albumine, 0,60; chlorures, 6,90.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire, 1 g. 20 par jour pendant 3 mois 1/2, puis 0 g. 80 pendant 4 mois; intrarachidienne : série de 8 jours à 0 g. 10 par jour. Traitement actuellement arrêté pour 2 mois.

Evolution : Amélioration clinique rapide, sans rechute. Actuellement l'enfant est pratiquement guérie. Liquide céphalo-rachidien très voisin de la normale (6 éléments; albumine, 0,25).

Méningites et granulies associées.

Observation XXXV.

M... (Solange), 2 ans 1/2. Admise le 2 juillet 1947 dans un état désespéré. Coma complet; regard fixe et perdu; syndrome méningé intense, avec paralysie faciale gauche; sans autres troubles moteurs. Réflexes abolis. Ptosis gauche avec, au fond d'œil, des lésions de chorio-rétinite (petites taches arrondies dans la région maculaire et la partie inféro-interne de la rétine) avec léger voile des disques optiques. Radio pulmonaire : semis micro-nodulaire très fin et bilatéral; image typique de granulie. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 30 éléments; albumine, 0,60; chlorures, 6,50. Inoculation du liquide céphalo-rachidien au cobaye : positive.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour du 2 juillet au 24 juillet 1947, sans aucun succès.

L'enfant meurt dans un état de contracture généralisée, évoquant le tableau de la rigidité décérébrée, le 24 juillet 1947.

Observation XXXVI.

Ch... (Suzanne), 13 ans 1/2. Admise le 19 août 1947. Il s'agit d'une méningite tuberculeuse sans troubles moteurs, avec un psychisme normal. Fond d'œil : œdème papillaire bilatéral, avec lésions de chorio-rétinite. L'auscultation pulmonaire révèle un souffle expiratoire aux sommets, en arrière, avec quelques râles fins et humides des deux côtés. Il n'existe aucun signe fonctionnel. La radiographie montre cependant une image typique de granulie. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 599 éléments; albumine, 0,45; chlorures, 6,80.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour du 19 août au 7 octobre 1947. Une amélioration très nette se fait d'abord sentir. Eruption érythémateuse de type sérique après 8 jours de traitement, qui disparut en 3 jours. Brusquement, l'état s'aggrava fin septembre. La malade se mit à vomir et à souffrir violemment de la tête. Peu à peu, elle s'enfonça dans le coma. Une trépano-ponction effectuée ne révéla pas d'hydrocéphalie interne. Décès le 7 octobre 1947.

Evolution du syndrome biologique.

Dates	Cellule de Nageotte (élém. mm³)	Albumine (en g.)	Chlorures (en g.)
19 août 1947 ...	599	0,45	6,80
27 août 1947 ...	172	0,40	6,50
12 sept. 1947 ...	20	0,60	7,40
25 sept. 1947 ..	200	0,95	6,90

Observation XXXVII.

B... (Michelle), 6 mois. Admise le 2 septembre 1947. Belle enfant de 6 kg. 250, bien constituée, mais dans le coma complet. Température, 38°. Primo-infection datant de quelques mois, au décours de laquelle se déclare une méningite bacillaire sans déficit moteur, mais avec un strabisme droit très accentué, mydriase, aréflexie

pupillaire totale, œdème papillaire bilatéral. Cuti + +. Radio pulmonaire : image de granulie typique. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 310 éléments; albumine, 3,80; chlorures, 6,80.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 0 g. 80 par jour du 2 septembre au 5 novembre 1957; intrarachidienne : 0 g. 05 par jour pendant les 8 premiers jours. Aucune modification de l'état clinique. L'enfant a survécu cependant 2 mois. Décès le 5 novembre 1947.

Observation XXXVIII.

G... (Marie-José), 2 ans 1/2. Admise le 18 novembre 1947. Méningite tuberculeuse, dans le coma, sans troubles moteurs. Cuti + +. Radio pulmonaire : image de granulie très fine. Fond d'œil : papilles hyperémiées et voilées. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 280 éléments; albumine, 1,10; chlorures, 6,90.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 20 par jour pendant 1 mois; intrarachidienne : 0,05 par jour pendant 15 jours. Aucune amélioration. Décès le 17 décembre 1947.

Observation XXXIX.

P... (Claude), 12 ans. Admis le 27 décembre 1947. Début de la maladie il y a un mois, par fatigue générale, anorexie, petite toux sèche. Température vespérale. Le 21 décembre, dyspnée importante, légère matité de la base gauche. Radio pulmonaire pratiquée à ce moment : image granulique. A son entrée, mauvais état général, amaigrissement et pâleur. Température à 39°. Psychisme normal. Appareil pulmonaire : dyspnée importante, avec cyanose, nombreux râles crépitants disséminés. Radio : semis micro-nodulaire bilatéral. Syndrome méningé assez léger, sans troubles moteurs. Réflexes normaux. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 30 éléments; albumine, 0,40; chlorures, 7,20.

Abdomen sensible à la palpation et douloureux dans son ensemble. Rate percutable et palpable.

Cœur très rapide, sans bruits surajoutés.

Fond d'œil normal.

Traitement — Streptomycine intramusculaire : 1 g. 50 par jour pendant 3 mois; intrarachidienne : 0,10 par jour pendant 15 jours.

Evolution : Amélioration nette dans les premiers jours. L'enfant s'alimente beaucoup mieux. La dyspnée diminue. Fin janvier 1948 : état général très amélioré. L'enfant s'assoit dans son lit. La dyspnée a disparu; il n'existe plus aucun signe auscultatoire. La radio pulmonaire ne révèle, par contre, aucune amélioration sur la précédente. Syndrome méningé presque inexistant.

Février : Etat stationnaire. L'examen périodique du fond d'œil montre une poussée de granulation d'aspect récent. La radio pulmonaire ne montre toujours aucune amélioration.

Début mars : Même état, mais au fond d'œil on note : tuberculose miliaire de la choroïde avec augmentation des granulations depuis le dernier examen. Vers le 15 mars, l'état général fléchit. L'enfant n'a plus d'appétit et vomit. La température remonte à 38°, et le 19 apparition de violentes céphalées et de délire. Le 26, le coma est complet. Décès le 29 mars 1948.

Observation XL.

A... (Marie-Christine), 13 mois. Admise le 19 novembre 1947. Malade depuis le mois de septembre (poussées fébriles, vomissements, chute de poids, convulsions depuis 2 jours, avec apparition d'une hémiplégie gauche et paralysie faciale gauche. A son entrée, enfant très prostrée, s'alimentant mal, vomissant beaucoup. Température, 39°. Syndrome méningé très accusé. Hémiplégie gauche flasque; paralysie faciale gauche avec déviation conjuguée de la tête et des yeux. Signe de Babinski à gauche. Réflexes normaux. Fond d'œil normal.

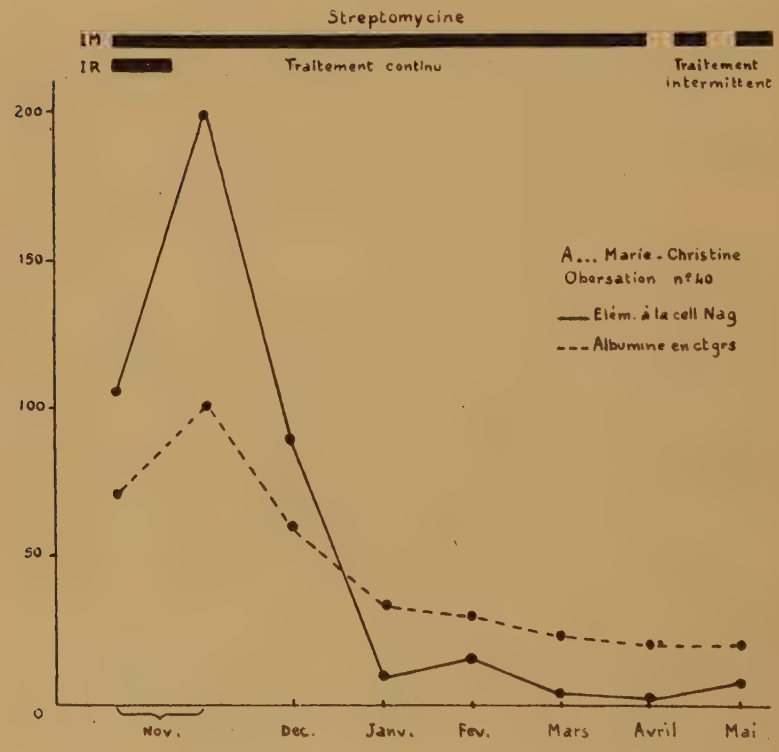
Poumons : semis micro-noculaire des deux champs pulmonaires avec gros champignon hilaire droit. Auscultation négative, aucun signe fonctionnel. Cuti + +. Ponction lombaire : cellule de Nageotte, 106 éléments; albumine, 0,70; chlorures, 7,05.

Traitement. — Streptomycine intramusculaire : 0,60 par jour. L'enfant ne peut supporter les injections intrarachidiennes.

Evolution : Amélioration très rapide des signes fonctionnels.

En décembre, apyrexie presque complète. L'enfant s'alimente normalement. Le poids est en progression. Le syndrome méningé s'atténue sensiblement et l'hémiplégie a tendance à régresser. En janvier, l'enfant est transformée; elle est gaie et souriante. La radio pulmonaire montre une amélioration incontestable. Les granulations du début sont beaucoup moins denses et ont disparu par endroits. L'hémiplégie a notablement régressé.

Premier arrêt du traitement le 15 avril 1948 devant l'amélioration importante du syndrome clinique et biologique (voir courbe). Il est repris le 2 mai pour 1 mois. L'enfant se maintient en excellent état, actuellement, à tous points de vue.



COMMENTAIRES

Les diverses modalités du traitement.

Voici quelle a été notre conduite thérapeutique :

I. Voie intramusculaire. — Au début, nous l'avons utilisée seule, au rythme de 6 injections par 24 heures, les doses variant évidemment suivant l'âge :

— *Nourrissons :* de 0 g. 40 à 0 g. 80 par jour;

— *Enfants et grands enfants :* de 0 g. 60 à 1 g. 50 et jusqu'à 2 g. (dose que nous n'avons jamais dépassée).

II. Voie intrarachidienne. — Par la suite, lorsque de plus amples renseignements nous furent parvenus sur les méthodes utilisées dans d'autres centres, nous avons associé la voie intrarachidienne, pensant obtenir de meilleurs résultats :

— *soit* une injection matin et soir de 5 cg. pour les nourrissons et de 10 cg. pour les enfants pendant les 4 premiers jours de la maladie, puis une seule injection journalière, aux mêmes doses, pendant les 4 jours suivants;

— *soit* une seule injection journalière, pendant les 8 ou 15 premiers jours, suivant l'âge, toujours aux mêmes doses.

En nous reportant aux résultats obtenus, il ne nous est guère possible de dire quelle est la méthode la meilleure. En effet :

— voie intramusculaire seule : 13 cas avec 6 morts;

— voies intramusculaire et rachidienne associées : 27 cas, avec 16 morts.

Le pourcentage de mortalité est donc sensiblement le même, et parmi les survivants des améliorations aussi rapides

et aussi durables ont été obtenues aussi bien par l'une que par l'autre méthode. Cependant, nous devons signaler que l'injection intrarachidienne n'a pas toujours été inoffensive. Elle fut quelquefois mal supportée, suivie de vomissements, de violentes céphalées, le tout accompagné d'un crochet thermique plus ou moins important. Donc, si nous ne la déconseillons pas absolument et dans tous les cas, nous pensons qu'elle ne doit pas être poursuivie trop longtemps (au maximum 15 jours) et interrompue au moindre signe d'intolérance. Actuellement, nous avons abandonné les injections biquotidiennes et ne pratiquons plus qu'une seule injection journalière, aux doses citées plus haut, pendant les 8 ou 15 premiers jours, chaque fois que cela est possible. Par la suite, les injections intramusculaires sont poursuivies seules, la dose initiale étant maintenue pendant plusieurs mois jusqu'à ce qu'une amélioration franche se dessine. Après quoi, elle peut être diminuée suivant l'état du malade, mais si celui-ci ne semble pas amélioré, ou si, après une amélioration sensible, il semble présenter des signes cliniques et biologiques de rechute, une nouvelle série intrarachidienne est éventuellement reprise.

En attendant que les modalités thérapeutiques soient codifiées de façon plus précise, c'est la formule à laquelle nous nous rallions pour l'instant.

Etude des échecs.

Au 1er juin 1948, notre statistique accuse 22 décès. Parmi eux, 10 moururent dans le premier mois de leur entrée au Centre, 4 dans les deux premiers mois, 3 dans les trois mois, 3 dans les quatre mois, 1 mourut après cinq mois de séjour, 1 autre après sept mois.

L'expérience d'une année de pratique nous a montré l'existence de plusieurs facteurs prédisposant, semble-t-il, à l'échec de la thérapeutique et méritant d'être signalés.

L'association méningite-granulie.

Nous voulons dire association d'emblée, n'englobant pas dans ce terme les méningites apparaissant à la suite d'une granulie. La coexistence de ces deux affections est d'un mauvais pronostic. Même si le malade, au début, semble bien réagir au traitement, l'avenir reste très sombre. De nos 6 cas, 5 sont morts, et aucun n'a dépassé 3 mois de survie. Un seul cependant survit à l'heure actuelle depuis 6 mois, et son état est satisfaisant. Mais nous ne saurions encore nous prononcer sur son avenir.

Le facteur « age ».

Il semble jouer un rôle important. Le jeune enfant au-dessous de 5 ans, à fortiori le nourrisson, semblent moins bien réagir au traitement, comme le montrent nos chiffres : 17 cas de 5 ans et au-dessous = 13 morts; 23 cas au-dessus de 5 ans = 9 morts.

L'état clinique initial.

De lui dépend en grande partie tout l'avenir du malade. Le coma complet, profond, persistant, est de très mauvais augure. 15 enfants arrivèrent dans cet état = 14 moururent. Pour certains, la rapidité d'apparition du coma fut surprenante (quelques heures parfois), et ce fait aggrave encore le pronostic, de même que la persistance du coma, malgré le traitement, au-delà de 8 à 10 jours environ. A l'opposé, sont d'une évolution bien meilleure les états où le psychisme est normal, avec lucidité parfaite (10 cas = 3 morts), et où le malade donne rapidement les premiers symptômes d'une réaction favorable au traitement (en 3 ou 4 jours dans nos bons cas).

Nous considérons également comme circonstances aggravantes l'existence de signes neurologiques en foyer, hémiplégies et monoplégies flasques ou spasmodiques, accompagnées ou non de paralysie faciale, hypertonie généralisée, intermittente ou permanente, signes d'atteinte bulbaire,

d'ordre respiratoire ou cardiaque, troubles sphinctériens, déjà constitués à l'admission de l'enfant ou se constituant rapidement dans les jours qui suivent. Il en est de même pour certaines lésions du fond d'œil : l'œdème papillaire existe dans les deux tiers des cas, lors du premier examen, mais à des degrés variables. Lorsqu'il est très accentué, bilatéral, il est encore un facteur défavorable, ainsi que les lésions de chorio-rétinite plus ou moins étendues (2 cas = 2 décès).

Evolution de ces cas mortels.

Elle fut plus ou moins longue. Certains enfants, arrivés dans un état désespéré, évoluèrent très rapidement vers la mort, en 2 ou 3 jours, sans avoir à aucun moment repris conscience. Il s'agissait soit de formes suraiguës, rapidement envahissantes, où la streptomycine n'a pas eu le temps d'agir, soit de formes diagnostiquées trop tardivement. Dans d'autres cas, l'état, tout aussi grave, tout aussi désespéré apparemment, se prolongea sans aucune amélioration clinique pendant des semaines et même des mois, et nous avons constaté cette durée de survie chez des enfants profondément comateux, hémiplégiques, gâteux, et au dernier degré de la cachexie.

Pour d'autres, il y eut d'abord une amélioration clinique et biologique sensible, mais qui fut, hélas ! précaire, car, progressivement ou brusquement : aggravation des symptômes, recrudescence des vomissements et de la raideur méningée, apparition ou extension des lésions du fond d'œil (augmentation de l'œdème papillaire, poussées successives de granulations, évolution quelquefois vers l'atrophie optique bilatérale, jusqu'à la cécité complète), augmentation brusque de la réaction lymphocytaire et de l'albuminorachie. Quelque fois viennent s'ajouter, pour aggraver encore la situation, soit des convulsions, soit un état de contracture généralisée prédominant aux membres et évoquant le tableau de la rigidité décérébrée, soit des signes d'hypertension intracrânienne, à

marche rapide, manifestation dans 2 cas sur 4 d'hydrocéphalie interne révélée par le signe du « pot fêlé » et par la trépano-ponction. La mort survient enfin souvent dans l'hyperthermie (41°-42°), avec de gros troubles respiratoires de type Cheynes-Stokes.

Causes des échecs.

Quelles causes incriminer ? Il est certain que, pour plusieurs malades, le traitement fut commencé trop tardivement, mais chacun sait, hélas ! combien le diagnostic de début de cette maladie est difficile. Cependant, nous ne saurions trop insister sur l'importance capitale de sa précocité pour la réussite du traitement.

L'insuffisance du traitement est-elle en cause ? Il fut poursuivi sans aucune interruption chez tous ces enfants jusqu'à leur mort ou jusqu'à ce qu'ils soient emmenés, mourants, par leurs familles. Nous ne croyons pas qu'il soit possible d'augmenter les doses au-delà de celles sus-indiquées, sans aller au-devant d'accidents redoutables. Quant aux modalités, nous avions vu ce qu'il fallait en penser.

Peut-être faut-il chercher la cause profonde de ces échecs dans la streptomycino-résistance de certaines souches de B.K. Nous n'avons pu, malheureusement, isoler ces souches, ne disposant pas de moyens suffisants et mesurer cette streptomycino-résistance. Peut-être aussi doit-on penser que la streptomycine n'a pu atteindre certains repaires anatomiques où s'est retranché le germe. Il aurait fallu, dans de tels cas sans doute, au moyen de la chirurgie, porter le médicament à son contact même. Cette opération fut tentée par les auteurs parisiens avec des résultats variables.

En résumé, cette question est encore à l'heure actuelle à l'étude, et une plus longue expérience est nécessaire pour permettre une opinion valable.

Etude des cas à évolution favorable actuellement survivants.

Nombre de cas : 18.

Durée d'observation :

13 mois pour 1 malade;
12 mois pour 3 malades;
11 mois pour 2 malades;
10 mois pour 4 malades;
9 mois pour 2 malades;
8 mois pour 4 malades;
7 mois pour 2 malades.

Nous utiliserons, comme tests d'appréciation :

— le syndrome méningé clinique;
— l'état général;
— l'aspect du fond d'œil;
— le syndrome biologique.

Le syndrome méningé clinique.

Ce sont les signes fonctionnels qui s'amendent les premiers dans la plupart des cas. Rapidement la céphalée diminue, pour disparaître en deux ou trois jours. Il en est de même pour les vomissements, la constipation, et très vite l'enfant peut s'alimenter normalement. Les signes physiques (contracture, Kernig, phénomènes vaso-moteurs) rétrocèdent, en règle générale, avec plus de lenteur. Dès les premiers jours, ils sont moins marqués, mais il faut compter au moins un mois pour constater leur disparition complète. Le délai est beaucoup plus lent lorsqu'il s'agit de signes neurologiques en foyer : nous avons pu constater la régression importante, mais jamais totale, d'une hémiplégie par deux fois, au bout de 3 à 4 mois. De même que la régression très lente d'un strabisme très prononcé qui devint total au bout de 8 mois.

L'état général.

Souvent très atteint au début de la maladie, il s'améliore par contre très vite dès que l'enfant s'alimente normalement. Chez certains, le seul aspect de leur visage aux bonne joues suffit à convaincre. La courbe de poids, d'ailleurs, le confirme : reprise de plus de 10 kilos en 1 an, de 7 kilos en 6 mois, de 6 kilos en 4 mois, etc.

Ils retrouvent rapidement un psychisme normal : somnolence, torpeur, coma avéré même pour quelques-uns, se dissipent en quelques jours. Bientôt l'enfant reconnaît ses parents; en quelques semaines s'assoit sur son lit, s'intéresse à ses jeux, et au bout d'un à deux mois commence à se lever, se promène dans le jardin de l'hôpital. Très vite alors il trotte et s'amuse avec ses camarades de salle. Et l'on peut assister à ce spectacle assez curieux et nouveau d'une salle de méningites tuberculeuses où l'on chante, rit, s'interpelle de lit à lit.

La courbe de température demande beaucoup plus de temps pour revenir à la normale. Un plateau élevé et régulier a 38°-39° peut se maintenir pendant plusieurs semaines, tantôt remplacé par de grandes oscillations entre 37° et 39°, tantôt par une courbe tout à fait irrégulière et anarchique. Tous les types peuvent se voir. Finalement, le mouvement général de défervescence s'amorce pour aboutir à une température normale seulement au bout de 2 à 3 mois. A partir de ce moment, il est rare que l'enfant se maintienne complètement et régulièrement apyrétique. Nous voyons souvent de petits crochets thermiques à 37°8-38° sous l'influence de causes multiples : visites un peu prolongées des parents, fatigue excessive au jeu, ponctions de contrôle, etc.

L'aspect du fond d'œil.

Nous avons déjà mentionné la fréquence de l'œdème papillaire. Il a régressé dans la règle chez nos malades plus ou moins vite, et l'aspect ophtalmoscopique de la papille est devenu normal après 2 ou 4 mois d'évolution dans ces cas favorables.

Le syndrome biologique.

Malheureusement, ici, les résultats ne sont pas aussi bons. L'amélioration biologique est bien plus longue à obtenir.

Pour suivre l'évolution de la formule du liquide céphalo-rachidien, nous avons pratiqué des ponctions lombaires de contrôle à chaque malade, très régulièrement, tous les 15 jours d'abord, tous les mois ensuite. Nous établissons ainsi pour chacun deux courbes, une pour la lymphocytose, une pour l'albuminorachie. Nous en avons reproduit quelques exemples à la suite des observations correspondantes. On peut ainsi très bien se rendre compte du temps écoulé, qui est, en général, au minimum de 5 mois, pour arriver à des chiffres voisins de la normale. En outre, si, dans la plupart des cas, la courbe est décroissante dans son allure générale, elle présente dans le détail maintes irrégularités d'une ponction à l'autre. Cette évolution n'est pas exactement parallèle à l'évolution clinique. Tel enfant apparemment normal, cliniquement garde encore une forte réaction lymphocytaire (au-dessus de 100 éléments) et une albuminorachie importante (à 1 g. et plus). Inversement, un de nos cas mortels avait, quelques jours avant sa mort, 10 éléments et 0 g. 50 d'albumine.

Nous pouvons diviser les survivants actuels en trois groupes :

— *Le premier groupe*, au nombre de 12, n'a plus, à l'examen du liquide céphalo-rachidien, que 10 éléments/mm³ et au-dessous, une albuminorachie au-dessous de 0 g. 40 et un taux de chlorures entre 7 et 7 g. 50. Nous avons interrompu tout traitement continu chez eux et poursuivons un traitement intermittent de prudence, suivant une technique dont nous parlerons plus loin. Notre malade la plus anciennement traitée, en observation depuis 13 mois, a de 2 à 3 éléments/mm³ à la cellule de Nageotte; 0,25 d'albumine; 7 g. 50 de chlorures, et cela depuis cinq mois.

— *Le second groupe*, au nombre de 2, a une lymphocytose au-dessous de 50 éléments/mm³ et une albuminorachie infé-

rieure à 1 gramme. Leur traitement continu, toujours en cours, se poursuit depuis 7 et 8 mois.

— *Le troisième groupe*, au nombre de 4, garde encore une lymphocytose supérieure à 100 éléments/mm³ et une albuminorachie supérieure à 1 gramme. L'un d'eux, traité depuis 11 mois, a rechuté deux mois après l'arrêt total du traitement en raison d'accidents sensoriels (surdité). Les 3 autres, traités depuis 7 et 8 mois, ont rechuté au cours même du traitement. Nous en reparlerons plus loin.

La question de l'arrêt du traitement.

C'est là un grave problème auquel il est impossible, à l'heure actuelle, de donner une solution précise, car on ne dispose pas de critères valables de guérison. On ne peut se fonder ni sur l'état clinique, ni sur les examens chimiques, cytologiques, même bactériologiques, car le B.K. devient très difficile à mettre en évidence dans le liquide céphalo-rachidien de ces malades, même par culture ou inoculation. Finalement, on se base sur une impression d'ensemble : bon état général, liquide céphalo-rachidien restant très voisin de la normale, et pendant plusieurs semaines fond d'œil normal. Au total, chez presque tous, le traitement a été poursuivi pendant 7 à 8 mois (5 mois cependant chez quelques-uns).

Devant la fréquence des rechutes signalées un peu partout dans la littérature, nous avons tenté de procéder, après la période de traitement continu, à un traitement intermittent de prudence avant de décider l'arrêt total et ceci de la façon suivante :

— 1er arrêt, durée : 15 jours. Reprise du traitement : 1 mois.
— 2e arrêt, durée : 3 semaines. Reprise du traitement : 15 jours.
— 3e arrêt, durée : 1 mois. Reprise du traitement : 15 jours.
— 4e arrêt, durée : 2 mois. Reprise du traitement : 15 jours.

Ainsi, pour 5 malades, nous avons arrêté tout traitement continu depuis déjà 5 mois. Au deuxième ou troisième arrêt, nous les avons rendus à leurs familles et ils ne reviennent plus dans le service que pour les courtes périodes de trai-

tement de 15 jours, suivant la méthode indiquée. Ils se trouvent donc à l'heure actuelle chez eux pour leur quatrième arrêt de 2 mois. Aucun d'eux n'a encore rechuté.

Pour 7 autres malades, nous avont fait de même. Le traitement continu n'est arrêté que depuis 1 à 3 mois. Pour l'instant, aucun d'eux non plus n'a rechuté.

Pour les 6 restants, le traitement continu est toujours en cours, l'amélioration de leur état n'étant pas jugée suffisante.

Les rechutes.

Nos cas de rechutes sont au nombre de 6. Nous les diviserons en :

a) Rechute post-thérapeutique : Un cas (obs. XXIII) 2 mois après l'arrêt du traitement (rechute clinique et biologique). Malgré la reprise, l'état reste grave.

b) Rechutes en plein traitement : 5 cas.

— Deux décès (obs. VIII et XI). Après une amélioration clinique et biologique sensible, telle que l'un d'eux, au bout de 4 mois de traitement, se levait et jouait avec ses camarades, ces deux malades présentèrent, l'un après 5 mois de séjour, l'autre après 3 mois, une aggravation générale de tous leurs symptômes, auxquels s'ajoutèrent pour tous les deux des signes d'hypertension intracrânienne. Une trépanoponction fut effectuée chez l'un d'eux (l'opération fut refusée par les parents pour le second) et révéla une hydrocéphalie interne qui se manifestait d'ailleurs aussi par un bruit de « pot fêlé » à la percussion du crâne et des empreintes digitiformes à la radiographie. Malgré l'augmentation des doses de streptomycine intramusculaires (2 g. par jour) et la mise en œuvre de séries d'injections intrarachidiennes, ils moururent après 5 et 7 mois de traitement.

— Trois autres malades restent actuellement dans un état sérieux et n'ont guère été améliorés malgré une intensification du traitement. L'un rechuta après 3 mois, l'autre après 4 mois, le troisième après 5 mois.

Accidents et complications du traitement.

Ils ont été peu nombreux jusqu'à maintenant. Nous avons cependant constaté quelques réactions locales, quelques phénomènes éruptifs, des accès fébriles et des accidents sensoriels.

a) Réactions locales. — Elles consistent uniquement en douleurs dans la zone d'injection, surtout au début du traitement. Elles sont fréquentes, mais disparaissent assez rapidement.

b) Phénomènes éruptifs. — 3 malades sur 40 ont présenté au 8e jour du traitement un érythème plus ou moins généralisé, de type sérique (ortié et prurigineux), dans 2 cas, rubéoliforme dans le troisième, qui disparut en deux à trois jours.

c) Accès fébriles. — Dans 3 cas, les malades présentèrent, au bout de 15 jours à 1 mois, brusquement de grandes oscillations thermiques, allant de 37° le matin à 40° le soir. Ces phénomènes ne durèrent jamais plus de 8 à 10 jours et le traitement ne fut pas interrompu pour cela.

d) Lésions de l'appareil cochléo-vestibulaire. — Elles sont signalées comme étant les plus fréquentes et les plus graves, surtout par les auteurs américains. Pour notre part, nous avons constaté que beaucoup de nos malades présentaient, à leur lever, un déséquilibre marqué : démarche ébrieuse, festonnante, épreuve de la marche en étoile montrant une déviation marquée, Romberg parfois positif. L'examen vestibulaire pratiqué chez 6 malades a montré dans 4 cas une hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale très nette. Ces troubles ont toujours été rapidement régressifs.

Dans un cas, une surdité presque totale s'est brusquement installée vers le 5e mois du traitement. L'examen a révélé chez une de nos malades une légère hypoacousie au bout de 6 mois.

c) Lésions oculaires. — Nous n'avons pas observé, dans ce domaine, de lésions qui puissent être mises de façon certaine sur le compte de la streptomycine.

Enfin, nous signalerons une complication d'un type particulier assez rare : une de nos petites malades a présenté, en effet, une albuminorachie massive (28 g.) avec syndrome de Frouin. Celui-ci a disparu après plusieurs semaines, mais à son décours de vives douleurs lombo-abdominales, en ceinture, de type radiculaire, se sont manifestées, cependant que s'installait une monoplégie crurale droite flasque et aréflexique, sans troubles de la sensibilité (obs. XX). Le tout a finalement régressé au bout de plusieurs semaines. Un exemple à peu près semblable de blocage rachidien a été signalé par Mordasini (Suisse) dans une de ses observations.

TABLEAUX RECAPITULATIFS DE NOS RESULTATS

1° Cas favorables, actuellement survivants.

NOMBRE de MALADES	TRAITEMENT					ÉTAT GÉNÉRAL	EXAMENS DU L.C.R.		RECHUTES SÉQUELLES
	DURÉE	ARRÊT (avec périodes de reprise)					Elém. mm3 à la cellule de Nageotte	Albumine en grammes	
12	de 5 à 8 mois de façon continue	depuis 5 mois 5 malades	depuis 3 mois 2 malades	depuis 2 mois 4 malades	depuis 1 mois 1 malade	Parfait	Inf. à 10	Inf. à 0,40	Aucune
2	actuellement en cours depuis 7 à 8 mois	pas d'arrêt				Nettement amélioré	Inf. à 50	Inf. à 1	Aucune
4	actuellement en cours depuis 7 à 10 mois	pas d'arrêt				Restant médiocre subfébrile avec périodes de céphalées, vomissements amaigrissement, etc.	Sup. à 100	Sup. à 1	4 Rechutes post-thérapeutiques au bout de 2 mois. 3 rechutes en plein traitement. 1 cas de surdité.

2° Cas mortels.

NOMBRE DE MALADES	TRAITEMENT (DURÉE)	MODE D'ÉVOLUTION
10	Moins d'un mois.	Evolution rapide sans amélioration.
4	Entre 1 et 2 mois.	*Soit :* état stationnaire, sans aucune amélioration et se prolongeant des mois.
3	Entre 2 et 3 mois.	
3	Entre 3 et 4 mois.	*Soit :* amélioration sensible mais peu durable.
1	Entre 5 et 6 mois.	Amélioration très nette pendant plusieurs mois, puis rechute brutale et mort.
1	Entre 7 et 8 mois.	

CONCLUSIONS

I. — La streptomycine, nouvel antibiotique découvert par Waksmann, Bugie, Schatz, microbiologistes américains, est le premier médicament doué d'une action réelle et indiscutable sur le B. K. Il se trouve, par conséquent, formellement indiqué dans la méningite tuberculeuse.

II. — Le recul n'est pas encore suffisant pour se faire une opinion exacte et définitive sur les résultats obtenus, mais d'ores et déjà on peut affirmer, et tous les travaux français et étrangers déjà publiés s'accordent à le dire, que le cours normal et le pronostic habituel de la méningite tuberculeuse ont été remarquablement modifiés par la streptomycine. Celle-ci, en effet, a transformé cette maladie, d'ordinaire aiguë, en une maladie chronique dont on ne peut encore affirmer la guérison durable à l'heure actuelle.

III. — Après une année d'expériences au Centre de streptomycine de l'Hôpital des Enfants à Bordeaux, nous ne pouvons faire état que de nos 40 plus anciens malades, observés pendant une durée de 7 à 13 mois. 22 sont morts et 18 survivent au 1er juin 1948; mais 12 seulement sont dans un état pleinement satisfaisant : le syndrome méningé et clinique s'est effacé progressivement; l'état général s'est relevé de façon spectaculaire; les lésions du fond d'œil initiales ont disparu; le liquide céphalo-rachidien se maintient très voisin de la normale. Le traitement, tantôt par voie intramusculaire seule, tantôt par voies intrarachidienne et intramusculaire associées, a été poursuivi sans interruption pendant 7 à 8 mois en moyenne. Un traitement intermittent, par périodes de 15 jours, est chez eux actuellement en cours.

IV. — Nous avons observé, au cours du traitement, des réactions dont les unes sont assez bénignes : douleurs, accès fébriles passagers, éruptions fugaces, les autres plus sévères, mais rapidement régressives : déséquilibre de type vestibulaire, monoplégie crurale, une autre enfin très grave, mais dans un cas seulement : surdité totale et définitive.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
FONTAN.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 2 juillet 1948.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Abaza. — La streptomycine. Doin, édit., 1947.

Appelbaum et Halkin. — Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis arrested with streptomycin. *J. A. M. A.*, vol. 135, 154, 20 sept. 1947.

Bernal. — La streptomycine. *Semaine des hôpit.*, 14 nov. 1946.

Brown-Hinshaw. — Toxic reactions of streptomycin on eighth nerve apparatus. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 21, p. 137, 4 sept. 1946.

Cairns, Duthie, Smith. — *The Lancet*, 1946, II, 153.

Chadourne. — La streptomycine dans le traitement de la tuberculose. *Revue de la tuberculose*, n°s 1 et 2, 1947.

Cocchi, Pasquinucci. — Traitement de la méningite tuberculeuse chez l'enfant. *Revista Clinica Pediatrica*, fasc. IV, 1947.

Cooke, Dumphy et Blake. — Streptomycin in Tuberculosis meningitis. A report of its use in a one year old enfant. *Yale J. Biol. a Med.*, 18, 221, 1946.

Erickson, Masten, Suckle. — *J. A. M. A.*, vol. 132, p. 561.

Farrington, Hullsmith. — Streptomycin toxicity. *J. A. M. A.*, 21 juin 1947.

Feldmann, Hinshaw. — Effets of streptomycin on experimental tuberculosis in Guinea pigs. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, vol. 19, p. 593.

Fontan et Verger. — Le traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par la streptomycine. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mars 1948, p. 119.

Fowler, Seligmann. — Otic complications of streptomycin. *J. A. M. A.*, 11 janv. 1947.

Hinshaw, Feldmann, Pfeuze. — Treatment of tuberculosis with streptomycin. *J. A. M. A.*, 30 nov. 1946.

HETTIG, HUSHETT. — Toxicity of streptomycin. *J. A. M. A.*, 29 juin 1946.

Journal des sciences médicales de Lille. — La streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, n° 22, p. 400, 1946.

KEEFER and collab. — Streptomycin in infections. *J. A. M. A.*, 7-14 sept. 1946.

KRAFCHIK. — Tuberculous meningitis treatd with streptomycin. *J. A. M. A.*, 19 oct. 1946.

MEHAS. — Streptomycin in tuberculous meningitis. *J. A. M. A.*, 20 sept. 1947.

MIDDLEBROOK, YEGIAN. — *Am. Reviw of Tuberc.*, 1946, 54-553.

MORDASINI, CHAUVET, GOBAT, SULZER. — Premiers résultats du traitement de la tuberculose par la streptomycine. *Journal suisse de médecine*, 1947, n^{os} 37-38, p. 989.

Presse médicale. — N° 18 du 21 mars 1947 et n° 11 du 21 février 1948.

SCHATZ, BUGIE, WAKSMANN. — Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram positif and Gram negative bacteria. *Proc. Soc. Exper. Biolog. and Med.*, 55-66, janv. 1944.

WISSLER, STREIT. — Traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Praxis*, 1947, n° 25.

Dépôt légal effectué en 1954 (1er trimestre).

26.764. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1954.